

COMISIÓN REVISORA
SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS
ACTA No. 04 DE 2017 SEGUNDA PARTE
SESIÓN ORDINARIA
24 Y 27 DE NOVIEMBRE DE 2017

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

1. 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
 - 3.1.9 MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN Y POSOLOGÍA
 - 3.1.11 MODIFICACIÓN DE CONDICIÓN DE VENTA
 - 3.1.13 UNIFICACIONES
 - 3.1.14 MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS
- 3.2 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS
- 3.3 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. 03 de 2017 SEM Segunda Parte

3. TEMAS A TRATAR

3.1.3 PRODUCTO NUEVO

3.1.3.1. DUTAZ

Expediente : 20132267
Radicado : 2017118853
Fecha : 18/08/2017
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Cada cápsula blanda contiene 0.5mg de Dutasteride

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones: Dutasteride trata y previene la progresión de la hiperplasia benigna de próstata (HPB). Mediante el alivio de los síntomas; reduce el tamaño de la próstata (volumen), mejorando la velocidad del flujo urinario y reduciendo el riesgo de retención urinario aguda y la necesidad de cirugía relacionada con HPB. El producto administrado en combinación con el alfa bloqueador Tamsulosina, trata y previene la progresión de la hiperplasia benigna de próstata (HPB) mediante la reducción del tamaño de la próstata, el alivio de los síntomas y el mejoramiento del flujo urinario, reduciendo el riesgo de desarrollar retención urinaria aguda y la necesidad de cirugía relacionada con HPB.

Tratamiento de la Alopecia Androgénica

Contraindicaciones: El producto se contraindica en aquellos pacientes con hipersensibilidad conocida a dutasteride, a otros inhibidores de la 5-alfa reductasa o a cualquier componente de la preparación. El uso está contraindicado en mujeres y niños.

Precauciones y advertencias: Dutasteride se absorbe a través de la piel, por lo que las mujeres y los niños deben evitar entrar en contacto con cápsulas que presenten derrames.

Si se hace contacto con cápsulas que presenten derrames, el área expuesta debe lavarse inmediatamente con agua y con jabón.

No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de dutasteride.

Como dutasteride se metaboliza ampliamente y posee una vida media de 3 a 5 semanas, debe tenerse precaución cuando se administre a pacientes con enfermedades hepáticas.

Efectos sobre el antígeno prostático específico (PSA) y la detección del cáncer de próstata:

Los pacientes deben someterse a un examen digital rectal, así como otras evaluaciones de cáncer de próstata, antes de iniciar la terapia con dutasteride y periódicamente en lo sucesivo.

La concentración de antígeno prostático específico (PSA) en el suero es un componente importante en el proceso de selección para detectar cáncer de próstata.

El producto causa una disminución en los niveles medios de PSA sérico, de aproximadamente 50% después de 6 meses de tratamiento; los pacientes que reciben tratamiento con dutasteride deberán tener un nuevo nivel basal de PSA establecido después de 6 meses de tratamiento con el mismo.

A partir de entonces, se recomienda vigilar periódicamente los niveles de PSA. Cualquier incremento confirmado a partir del nivel más bajo de PSA mientras se esté bajo tratamiento con dutasteride podría evidenciar la presencia de cáncer de próstata (especialmente cáncer de alto grado) o una falta de cumplimiento de la terapia con el producto, y debe evaluarse cuidadosamente, aún si esos valores siguen estando en el intervalo normal en hombres que no toman algún inhibidor de la 5 alfa-reductasa.

En la interpretación de un valor de PSA de un paciente que esté tomando el producto, deben buscarse los valores previos de PSA para comparación.

El tratamiento con el producto no interfiere con el uso del PSA como una herramienta para ayudar en el diagnóstico de cáncer de próstata, después de haber establecido un nuevo nivel basal. Los niveles totales de PSA sérico retornan a la línea basal dentro de un plazo de 6 meses posterior a la suspensión del tratamiento. La relación entre el psa total y libre permanece constante bajo la influencia de dutasteride.

Si los médicos eligen utilizar el porcentaje de PSA libre como auxiliar en la detección de cáncer de próstata, en varones sometidos a terapia con dutasteride, no es necesario realizar un ajuste en su valor.

Cáncer de mama en hombres: se ha reportado cáncer de mama en hombres tomando dutasteride en estudios clínicos y durante el período de post-mercadeo. Los médicos prescriptores deben instruir a sus pacientes para que reporten tempranamente cualquier cambio en su tejido mamario tales como tumoraciones o descarga a través del pezón. No está claro si hay una relación causal entre la ocurrencia de cáncer de mama en hombres y el uso a largo plazo de dutasteride.

Embarazo-lactancia: embarazo: al igual que el resto de los inhibidores de la 5-alfa reductasa, dutasteride inhibe la conversión de testosterona a dihidrotestosterona y puede, si se administra a una mujer que gesta un feto masculino, puede inhibir el desarrollo de los órganos genitales externos del feto. Se han encontrado pequeñas cantidades de dutasteride en el semen de pacientes que recibían 0,5 mg de dutasteride diarios. Se desconoce si un feto masculino se puede ver afectado negativamente, si su madre se ve expuesta al semen de un paciente tratado con dutasteride (el riesgo es mayor durante las primeras 16 semanas de embarazo).

Como ocurre con todos los inhibidores de la 5-alfa reductasa, se recomienda que el paciente evite la exposición de su compañera al semen mediante la utilización de un preservativo cuando su compañera esté o pueda estar embarazada.

Lactancia: se desconoce si dutasteride se excreta por leche materna.

Reacciones adversas: (Datos tomados de la información del medicamento innovador (Avodart) del documento Summary of Product Specifications.

Aproximadamente el 19% de los 2167 pacientes que recibieron dutasterida en los ensayos controlados con placebo de fase III de dos años desarrollaron reacciones adversas durante el primer año de tratamiento. La mayoría de los eventos fueron leves a moderados y ocurrieron en el sistema reproductivo. No se observó ningún cambio en el perfil de eventos adversos durante otros 2 años en estudios de extensión abiertos.

La siguiente tabla muestra las reacciones adversas de ensayos clínicos controlados y experiencia post-comercialización. Los eventos adversos listados de los ensayos clínicos son los eventos relacionados con el fármaco (con incidencia superior o igual al 1%), con una mayor incidencia en pacientes tratados con dutasterida en comparación con el placebo durante el primer año de tratamiento. Los eventos adversos de la experiencia post-comercialización fueron identificados a partir de informes espontáneos post-comercialización; Por lo tanto la verdadera incidencia no se conoce:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); Común ($\geq 1/100$ a $<1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1 / 1.000$ a $<1/100$); Raro ($\geq 1 / 10.000$ a $<1 / 1.000$); Muy raros ($<1 / 10.000$); Desconocido (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Sistema Orgánico	Reacción Adversa	Incidencia según los datos de los ensayos clínicos	
		Incidencia durante el primer año de tratamiento	Incidencia durante el segundo año de tratamiento
Sistema Reproductivo y desórdenes de mamas	Impotencia*	6.0%	1.7%

	Líbido alterada (decrecida)*	3.7%	0.6%
	Desórdenes de eyaculación	1.8%	0.5%
	Desórdenes de mamas +	1.3%	1.3%
Sistema Inmune	Reacciones alérgicas incluyendo rash, prurito, urticaria, edema localizado y angioedema	Incidencia estimada de los datos post-lanzamiento	
		Desconocido	
Desordenes Psiquiatricos	Depresión	Desconocido	
Desórdenes de la piel y tejido subcutáneo	Alopecia, hypertrichosis	Desconocido	
Sistema reproductivo y mamas	Dolor testicular e hinchazón	Desconocido	

* Estos eventos adversos sexuales están asociados con el tratamiento con dutasterida (incluyendo monoterapia y combinación con tamsulosina). Estos eventos adversos pueden persistir después de la interrupción del tratamiento. El papel de la dutasterida en esta persistencia es desconocido.

+ Incluye sensibilidad en los senos y aumento del tamaño de los senos

Eventos adversos cardiovasculares

En dos estudios clínicos de cuatro años, la incidencia de insuficiencia cardíaca (un término compuesto de eventos notificados, principalmente insuficiencia cardíaca y insuficiencia cardíaca congestiva) fue marginalmente mayor entre los sujetos que tomaron la combinación de dutasteride y un bloqueador alfa, principalmente tamsulosina, de lo que fue Entre los sujetos que no toman la combinación. Sin embargo, la incidencia de insuficiencia cardíaca en estos ensayos fue menor en todos los grupos tratados activamente en comparación con el grupo placebo, y otros datos disponibles para dutasterida o alfa-bloqueantes no apoyan una conclusión sobre el aumento de los riesgos cardiovasculares

Neoplasia de mama

Se han reportado casos raros de cáncer de mama masculino reportado en hombres que tomaron dutasterida en ensayos clínicos y durante el período posterior a la comercialización. Sin embargo, los estudios epidemiológicos no mostraron un aumento en el riesgo de desarrollar cáncer de mama masculino con el uso de inhibidores de la 5-alfa reductasa. Los médicos deben instruir a sus pacientes a informar con prontitud cualquier cambio en su tejido mamario, como protuberancias o descarga de pezones.

Cápsulas con fugas

Dutasterida se absorbe a través de la piel, por lo tanto, las mujeres, los niños y los adolescentes deben evitar el contacto con cápsulas que se escapan. Si se hace contacto con cápsulas con fugas, el área de contacto debe lavarse inmediatamente con agua y jabón.

Deterioro hepático

Dutasterida no se estudió en pacientes con enfermedad hepática. Debe tenerse precaución en la administración de dutasterida a pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada.

Interacciones: Efectos de otros fármacos sobre la farmacocinética de la dutasterida

Uso junto con inhibidores de la glicoproteína-CYP3A4 y / o P:

Dutasteride se elimina principalmente a través del metabolismo. Los estudios in vitro indican que este metabolismo es catalizado por CYP3A4 y CYP3A5. No se han realizado estudios formales de interacción con potentes inhibidores de CYP3A4. Sin embargo, en un estudio farmacocinético de población, las concentraciones séricas de dutasterida fueron, en promedio, 1,6 a 1,8 veces mayores, respectivamente, en un número pequeño de pacientes tratados con verapamilo o diltiazem (inhibidores moderados de CYP3A4 e inhibidores de la glicoproteína P) que en otros pacientes.

La combinación a largo plazo de dutasterida con fármacos que son potentes inhibidores de la enzima CYP3A4 (por ejemplo, ritonavir, indinavir, nefazodona, itraconazol, ketoconazol administrado oralmente) puede aumentar las concentraciones séricas de dutasterida. No es probable que se produzca una mayor inhibición de la 5-alfa reductasa al aumentar la exposición a Dutasterida. Sin embargo, se puede considerar una reducción de la frecuencia de dosificación de dutasterida si se observan efectos secundarios.

Debe observarse que en el caso de la inhibición enzimática, la semivida larga puede prolongarse más y puede llevar más de 6 meses de terapia simultánea antes de que se alcance un nuevo estado estacionario.

La administración de 12 g de colestiramina una hora después de una dosis única de 5 mg de dutasterida no afectó la farmacocinética de la dutasterida.

Efectos de la dutasterida sobre la farmacocinética de otros fármacos

Dutasterida no tiene efecto sobre la farmacocinética de la warfarina o la digoxina. Esto indica que la dutasterida no inhibe / induce el CYP2C9 o la glicoproteína P transportadora. Los estudios de interacción in vitro indican que la dutasterida no inhibe las enzimas CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 o CYP3A4.

En un estudio pequeño (N = 24) de dos semanas de duración en hombres sanos, la dutasterida (0,5 mg diarios) no tuvo efecto sobre la farmacocinética de tamsulosina o terazosina. Tampoco hubo indicios de una interacción farmacodinámica en este estudio

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario: Dutasteride puede administrarse solo o en combinación con el alfa-bloqueante tamsulosina (0,4 mg).

Adultos (incluyendo ancianos)

La dosis recomendada de Dutasteride es una cápsula (0,5 mg) tomada por vía oral una vez al día. Las cápsulas deben tragarse enteras y no masticarse o abrirse, ya que el contacto con el contenido de la cápsula puede resultar en irritación de la mucosa orofaríngea. Las cápsulas se pueden tomar con o sin alimentos. Aunque puede observarse una mejoría en una etapa temprana, puede tardar hasta 6 meses antes de que se pueda lograr una respuesta al tratamiento. No es necesario ajustar la dosis en los ancianos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

Composición: Cada cápsula blanda contiene 0.5mg de Dutasteride

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones: Dutasteride trata y previene la progresión de la hiperplasia benigna de próstata (HPB). Mediante el alivio de los síntomas; reduce el tamaño de la próstata (volumen), mejorando la velocidad del flujo urinario y reduciendo el riesgo de retención urinario aguda y la necesidad de cirugía relacionada con HPB. El producto administrado en combinación con el alfa bloqueador Tamsulosina, trata y previene la progresión de la hiperplasia benigna de próstata (HPB) mediante la reducción del tamaño de la próstata, el alivio de los síntomas y el mejoramiento del flujo urinario, reduciendo el riesgo de desarrollar retención urinaria aguda y la necesidad de cirugía relacionada con HPB.

Para la indicación de Tratamiento de la Alopecia Androgenética, la Sala considera que el uso se considera una condición estética, congénita y constitucional y no corresponde a una enfermedad que amerite un tratamiento agresivo como es el bloqueo hormonal con testosterona cuyas repercusiones no son totalmente conocidas a largo plazo. Adicionalmente, no existen estudios clínicos con suficiente casuística y a largo plazo que permitan establecer el balance beneficio riesgo en el uso estético propuesto, por tanto el interesado debe allegar estudios clínicos adicionales con comparador activo.

Contraindicaciones: El producto se contraindica en aquellos pacientes con hipersensibilidad conocida a dutasteride, a otros inhibidores de la 5-alfa reductasa o a cualquier componente de la preparación. El uso está contraindicado en mujeres y niños.

Precauciones y advertencias: Dutasteride se absorbe a través de la piel, por lo que las mujeres y los niños deben evitar entrar en contacto con cápsulas que presenten derrames.

Si se hace contacto con cápsulas que presenten derrames, el área expuesta debe lavarse inmediatamente con agua y con jabón.

No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de dutasteride.

Como dutasteride se metaboliza ampliamente y posee una vida media de 3 a 5 semanas, debe tenerse precaución cuando se administre a pacientes con enfermedades hepáticas.

Efectos sobre el antígeno prostático específico (PSA) y la detección del cáncer de próstata:

Los pacientes deben someterse a un examen digital rectal, así como otras evaluaciones de cáncer de próstata, antes de iniciar la terapia con dutasteride y periódicamente en lo sucesivo.

La concentración de antígeno prostático específico (PSA) en el suero es un componente importante en el proceso de selección para detectar cáncer de próstata.

El producto causa una disminución en los niveles medios de PSA sérico, de aproximadamente 50% después de 6 meses de tratamiento; los pacientes que reciben tratamiento con dutasteride deberán tener un nuevo nivel basal de PSA establecido después de 6 meses de tratamiento con el mismo.

A partir de entonces, se recomienda vigilar periódicamente los niveles de PSA. Cualquier incremento confirmado a partir del nivel más bajo de PSA mientras se esté bajo tratamiento con dutasteride podría evidenciar la presencia de cáncer de próstata (especialmente cáncer de alto grado) o una falta de cumplimiento de la terapia con el producto, y debe evaluarse cuidadosamente, aún si esos valores siguen estando en el intervalo normal en hombres que no toman algún inhibidor de la 5 alfa-reductasa.

En la interpretación de un valor de PSA de un paciente que esté tomando el producto, deben buscarse los valores previos de PSA para comparación.

El tratamiento con el producto no interfiere con el uso del PSA como una herramienta para ayudar en el diagnóstico de cáncer de próstata, después de haber establecido un nuevo nivel basal. Los niveles totales de PSA sérico retornan a la línea basal dentro de un plazo de 6 meses posterior a la suspensión del tratamiento. La relación entre el psa total y libre permanece constante bajo la influencia de dutasteride.

Si los médicos eligen utilizar el porcentaje de PSA libre como auxiliar en la detección de cáncer de próstata, en varones sometidos a terapia con dutasteride, no es necesario realizar un ajuste en su valor.

Cáncer de mama en hombres: se ha reportado cáncer de mama en hombres tomando dutasteride en estudios clínicos y durante el período de post-mercadeo. Los médicos prescriptores deben instruir a sus pacientes para que reporten tempranamente cualquier cambio en su tejido mamario tales como tumoraciones o descarga a través del pezón. No está claro si hay una relación causal entre la ocurrencia de cáncer de mama en hombres y el uso a largo plazo de dutasteride.

Embarazo-lactancia: embarazo: al igual que el resto de los inhibidores de la 5-alfa reductasa, dutasteride inhibe la conversión de testosterona a dihidrotestosterona y puede, si se administra a una mujer que gesta un feto masculino, puede inhibir el desarrollo de los órganos genitales externos del feto. Se han encontrado pequeñas cantidades de dutasteride en el semen de pacientes que recibían 0,5 mg de dutasteride diarios. Se desconoce si un feto masculino se puede ver afectado negativamente, si su madre se ve expuesta al semen de un paciente tratado con dutasteride (el riesgo es mayor durante las primeras 16 semanas de embarazo).

Como ocurre con todos los inhibidores de la 5-alfa reductasa, se recomienda que el paciente evite la exposición de su compañera al semen mediante la utilización de un preservativo cuando su compañera esté o pueda estar embarazada.

Lactancia: se desconoce si dutasteride se excreta por leche materna.

Reacciones adversas:

Aproximadamente el 19% de los 2167 pacientes que recibieron dutasterida en los ensayos controlados con placebo de fase III de dos años desarrollaron reacciones adversas durante el primer año de tratamiento. La mayoría de los eventos fueron leves a moderados y ocurrieron en el sistema reproductivo. No se observó ningún cambio en el perfil de eventos adversos durante otros 2 años en estudios de extensión abiertos.

La siguiente tabla muestra las reacciones adversas de ensayos clínicos controlados y experiencia post-comercialización. Los eventos adversos listados de los ensayos clínicos son los eventos relacionados con el fármaco (con incidencia superior o igual al 1%), con una mayor incidencia en pacientes tratados con dutasterida en comparación con el placebo durante el primer año de tratamiento. Los eventos adversos de la experiencia post-comercialización fueron identificados a partir de informes espontáneos post-comercialización; **Por lo tanto la verdadera incidencia no se conoce:**

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); Común ($\geq 1/100$ a $<1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1 / 1.000$ a $<1/100$); Raro ($\geq 1 / 10.000$ a $<1 / 1.000$); Muy raros ($<1 / 10.000$); Desconocido (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Sistema Orgánico	Reacción Adversa	Incidencia según los datos de los ensayos clínicos	
		Incidencia durante el primer año de tratamiento	Incidencia durante el segundo año de tratamiento
Sistema Reproductivo y desórdenes de mamas	Impotencia*	6.0%	1.7%
	Líbido alterada (decrecida)*	3.7%	0.6%
	Desórdenes de eyaculación	1.8%	0.5%
	Desórdenes de mamas +	1.3%	1.3%
Sistema Inmune	Reacciones alérgicas incluyendo rash, prurito, urticaria, edema localizado y angioedema	Incidencia estimada de los datos post-lanzamiento	
		Desconocido	
Desordenes Psiquiatricos	Depresión	Desconocido	
Desórdenes de la piel y tejido subcutáneo	Alopecia, hypertrichosis	Desconocido	
Sistema reproductivo y mamas	Dolor testicular e hinchazón	Desconocido	

*** Estos eventos adversos sexuales están asociados con el tratamiento con dutasterida (incluyendo monoterapia y combinación con tamulosina). Estos**

eventos adversos pueden persistir después de la interrupción del tratamiento. El papel de la dutasterida en esta persistencia es desconocido.

+ Incluye sensibilidad en los senos y aumento del tamaño de los senos

Eventos adversos cardiovasculares

En dos estudios clínicos de cuatro años, la incidencia de insuficiencia cardíaca (un término compuesto de eventos notificados, principalmente insuficiencia cardíaca y insuficiencia cardíaca congestiva) fue marginalmente mayor entre los sujetos que tomaron la combinación de dutasteride y un bloqueador alfa, principalmente tamsulosina, de lo que fue entre los sujetos que no toman la combinación. Sin embargo, la incidencia de insuficiencia cardíaca en estos ensayos fue menor en todos los grupos tratados activamente en comparación con el grupo placebo, y otros datos disponibles para dutasterida o alfa-bloqueantes no apoyan una conclusión sobre el aumento de los riesgos cardiovasculares

Neoplasia de mama

Se han reportado casos raros de cáncer de mama masculino reportado en hombres que tomaron dutasterida en ensayos clínicos y durante el período posterior a la comercialización. Sin embargo, los estudios epidemiológicos no mostraron un aumento en el riesgo de desarrollar cáncer de mama masculino con el uso de inhibidores de la 5-alfa reductasa. Los médicos deben instruir a sus pacientes a informar con prontitud cualquier cambio en su tejido mamario, como protuberancias o descarga de pezones.

Cápsulas con fugas

Dutasterida se absorbe a través de la piel, por lo tanto, las mujeres, los niños y los adolescentes deben evitar el contacto con cápsulas que se escapen. Si se hace contacto con cápsulas con fugas, el área de contacto debe lavarse inmediatamente con agua y jabón.

Deterioro hepático

Dutasterida no se estudió en pacientes con enfermedad hepática. Debe tenerse precaución en la administración de dutasterida a pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada

Interacciones: Efectos de otros fármacos sobre la farmacocinética de la dutasterida

Uso junto con inhibidores de la glicoproteína-CYP3A4 y / o P:

Dutasteride se elimina principalmente a través del metabolismo. Los estudios in vitro indican que este metabolismo es catalizado por CYP3A4 y CYP3A5. No se han realizado estudios formales de interacción con potentes

inhibidores de CYP3A4. Sin embargo, en un estudio farmacocinético de población, las concentraciones séricas de dutasterida fueron, en promedio, 1,6 a 1,8 veces mayores, respectivamente, en un número pequeño de pacientes tratados con verapamilo o diltiazem (inhibidores moderados de CYP3A4 e inhibidores de la glicoproteína P) que en otros pacientes.

La combinación a largo plazo de dutasterida con fármacos que son potentes inhibidores de la enzima CYP3A4 (por ejemplo, ritonavir, indinavir, nefazodona, itraconazol, ketoconazol administrado oralmente) puede aumentar las concentraciones séricas de dutasterida. No es probable que se produzca una mayor inhibición de la 5-alfa reductasa al aumentar la exposición a Dutasterida. Sin embargo, se puede considerar una reducción de la frecuencia de dosificación de dutasterida si se observan efectos secundarios.

Debe observarse que en el caso de la inhibición enzimática, la semivida larga puede prolongarse más y puede llevar más de 6 meses de terapia simultánea antes de que se alcance un nuevo estado estacionario.

La administración de 12 g de colestiramina una hora después de una dosis única de 5 mg de dutasterida no afectó la farmacocinética de la dutasterida.

Efectos de la dutasterida sobre la farmacocinética de otros fármacos

Dutasterida no tiene efecto sobre la farmacocinética de la warfarina o la digoxina. Esto indica que la dutasterida no inhibe / induce el CYP2C9 o la glicoproteína P transportadora. Los estudios de interacción in vitro indican que la dutasterida no inhibe las enzimas CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 o CYP3A4.

En un estudio pequeño (N = 24) de dos semanas de duración en hombres sanos, la dutasterida (0,5 mg diarios) no tuvo efecto sobre la farmacocinética de tamsulosina o terazosina. Tampoco hubo indicios de una interacción farmacodinámica en este estudio

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario: Dutasteride puede administrarse solo o en combinación con el alfa-bloqueante tamsulosina (0,4 mg).

Adultos (incluyendo ancianos)

La dosis recomendada de Dutasteride es una cápsula (0,5 mg) tomada por vía oral una vez al día. Las cápsulas deben tragarse enteras y no masticarse o abrirse, ya que el contacto con el contenido de la cápsula puede resultar

en irritación de la mucosa orofaríngea. Las cápsulas se pueden tomar con o sin alimentos. Aunque puede observarse una mejoría en una etapa temprana, puede tardar hasta 6 meses antes de que se pueda lograr una respuesta al tratamiento. No es necesario ajustar la dosis en los ancianos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 9.2.1.0.N20

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 METREXATO

Expediente : 20121611
Radicado : 2016188362 / 2017095723 / 2017117254
Fecha : 07/07/2017
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 el 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.

Otras 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. Incidencia 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 grande 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 anormalidades 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 disminuida 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

Solicitud: 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 aplaza la emisión de éste concepto por cuanto la solicitud realizada requiere ser estudiada junto con el alcance allegado por el interesado mediante radicado número 2017164987 del 14/11/2017 que contiene información adicional, dados los lineamientos para la radicación de trámites

3.1.4 EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA ASOCIACIÓN

3.1.4.1 GYNECONAZOL L

Expediente : 20131750
Radicado : 2017113648
Fecha : 10/08/2017
Interesado : Exeltis SAS

Composición: Cada ovula vaginal contiene 0.75g de Metronidazol + 0.200g de Miconazol Nitrato + 0.07025g de Lidocaína Clorhidrato + 0.043g de Lidocaína Base

Forma farmacéutica: Ovulo Vaginal

Indicaciones: Tratamiento tópico de la candidiasis vaginal y en tratamiento local de la vaginitis por tricomonas. tratamiento tópico de la vaginosis bacteriana (conocida también como vaginitis inespecífica, vaginosis anaerobia o vaginitis por gardnerella). Tratamiento tópico de las infecciones vaginales mixtas debidas a los

patógenos responsables de la vaginosis bacteriana, la candidiasis vaginal y la vaginitis por tricomonas.

Contraindicaciones: Gyneconazol L no debe utilizarse:

- En pacientes con hipersensibilidad confirmada a los ingredientes activos o sus derivados.
- En pacientes que consumen alcohol durante el tratamiento o dentro de los 3 días después del tratamiento.
- En pacientes que utilizan disulfiran durante el tratamiento o dentro de las 2 semanas después del tratamiento.
- Embarazo (especialmente en los 3 primeros meses).
- En casos de porfiria
- Pacientes con epilepsia
- En pacientes con trastornos severos de la función hepática
- En enfermedad del sistema nervioso central y periférico
- En pacientes con alteraciones de la hematopoyesis se debe evaluar cuidadosamente la relación riesgo/beneficio

Precauciones y advertencias: Advertencias especiales y precauciones de utilización

- No debe utilizar más de un ovulo al día
- No se recomienda uso del producto durante periodo menstrual, debido a que su eficacia puede disminuir
- Solo uso intravaginal
- No utilizar en niños menores de 12 años
- No utilizar otros productos vaginales durante el tratamiento (tampones, duchas vaginales o espermicidas)
- No deben utilizarse con diafragmas anticonceptivos ni preservativos ya que el óvulo puede reaccionar con el caucho
- Se recomienda que los compañeros sexuales con Trichomonas vaginalis sean tratados al mismo tiempo.

Reacciones adversas: La frecuencia de los eventos adversos listados a continuación se define utilizando la siguiente convención:

Muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy rara ($< 1/10.000$), desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

La frecuencia de los efectos secundarios/adversos sistémicos es muy rara después de la administración intravaginal debido a las concentraciones plasmáticas muy bajas de metronidazol (2% - 12% en comparación con la vía

oral). El nitrato de miconazol puede producir irritación vaginal (ardor, prurito) como todos los medicamentos antifúngicos derivados de imidazol aplicados intravaginalmente (2-6%). Estos síntomas pueden prevenirse con la acción del anestésico local de lidocaína. En la vaginitis, la mucosa vaginal puede inflamarse, por tanto, puede presentarse ardor y prurito vaginal después de la aplicación del primer óvulo o hacia el tercer día de tratamiento. Estos síntomas se reducen rápidamente con el tratamiento. Si existe irritación severa, debe interrumpirse el tratamiento. La absorción de la lidocaína se realiza a concentraciones muy bajas desde Gyneconazol L. El efecto adverso con los anestésicos locales se ha observado en menos de 1/1000 de los pacientes.

Los efectos indeseables respecto a la utilización sistémica de los ingredientes activos del producto se mencionan a continuación:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:
Desconocida: leucopenia, metemoglobinemia.

Trastornos del sistema inmunológico:
Muy raros: reacciones de hipersensibilidad, reacciones alérgicas (choque anafiláctico en casos serios).

Trastornos psiquiátricos:
Poco frecuente: depresión
Muy raras: alteraciones mentales

Trastornos del sistema nervioso:
Frecuentes: cefalea, mareo.
Desconocida: fatiga, debilidad, malestar general, hormigueo, pérdida de la sensación, parestesia, neuropatía periférica debido a terapia intensiva y/o prolongada con metronidazol, entumecimiento, desorientación, agitación, psicosis, crisis epilépticas, disartria, hiperestesia, hipostesia, letargia, alucinación, sensación de calor, ataxia, convulsión, nerviosismo, inquietud, euforia, confusión, acúfenos, somnolencia, visión borrosa o doble, frío, temblor, pérdida de la conciencia, coma (rara), ansiedad, insomnio.

Trastornos cardiacos o vasculares:
Desconocida: arritmia, bradicardia, arterioespasmo, disminución de la presión sanguínea, colapso cardiovascular, aumento del umbral del desfibrilador, edema, rubefacción, bloqueo cardiaco, hipotensión, supresión del nodo sinusal.

Debido a los niveles de absorción bajos de lidocaína desde el producto, no existe ningún efecto secundario similar reportado.

Trastornos gastrointestinales:

Desconocida: cambios en el sentido del gusto, sabor metálico en la boca, náuseas, vómito, estreñimiento, resequedad bucal, diarrea, falta de apetito, dolor o calambre abdominal.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Muy frecuente: secreción vaginal

Frecuentes: vaginitis, irritación vulvovaginal, malestar pélvico

Poco frecuente: sensación de sed

Raros: ardor vaginal, prurito, irritación, dolor de estómago, erupción

Desconocida: irritación y sensibilidad local, dermatitis por contacto

Estos eventos adversos se observan raramente debido a que las concentraciones sanguíneas de metronidazol y lidocaína son mucho menores cuando se administran vía intravaginal

Interacciones: Debido a la absorción del metronidazol, las siguientes interacciones pueden observarse si se utiliza concomitantemente con los siguientes medicamentos:

Alcohol: intolerancia al alcohol (reacción disulfirámica)

Amiodarona: aumento del riesgo de cardiotoxicidad (prolongación de QT, torsades de pointes, paro cardíaco)

Astemizol y tarfenadina: metronidazol inhibe el metabolismo de estos medicamentos y aumenta sus concentraciones plasmáticas.

Carbamazepina: aumento de la concentración sanguínea de carbamazepina.

Cimetidina: aumento en las concentraciones sanguíneas de metronidazol y riesgo de efectos secundarios neurológicos.

Ciclosporina: aumento de la toxicidad de la ciclosporina

Disulfiram: efectos relacionados con el sistema nervioso central (por ejemplo, reacciones psicóticas).

Fluorouracilo: aumento en las concentraciones sanguíneas de fluorouracilo y toxicidad.

Litio: aumento de la toxicidad de litio.

Anticoagulantes orales: aumento del efecto anticoagulante (aumento del riesgo de hemorragia).

Fenitoína: aumento de las concentraciones sanguíneas de fenitoína, disminución de las concentraciones sanguíneas de metronidazol.

Fenobarbital: disminución de las concentraciones sanguíneas de metronidazol.

Se ha observado interferencia con las concentraciones sanguíneas de enzimas hepáticas, glucosa (método de hexocinasa), teofilina y procainamida durante el tratamiento con metronidazol.

Debido a la absorción del nitrato de miconazol, se pueden observar las siguientes interacciones si se utilizan concomitantemente con los siguientes medicamentos:

Acenocumarol, anisindiona, dicumarol, fenindiona, fenprocumona, warfarina: aumento del riesgo de hemorragia.

Astemizol, cisaprida y terfenadina: el miconazol inhibe el metabolismo de estos medicamentos y aumenta sus concentraciones plasmáticas.

Carbamazepina: disminución del metabolismo de la carbamazepina.

Ciclosporina: aumento del riesgo de toxicidad de la ciclosporina (disfunción renal, colestasia, parestesia).

Fentanilo: aumento de los efectos prolongados de los opioides (depresión del SNC, depresión respiratoria).

Glimepirida: hipoglucemia

Oxibutinina: debido a la inhibición del metabolismo de la oxibutinina, exposición a la oxibutinina y aumento en las concentraciones plasmáticas (resequedad bucal, estreñimiento, cefalea).

Oxicodona: aumento de la concentración plasmática y reducción de la depuración de la oxicodona.

Fenitoína y fosfenitoína: aumento del riesgo de toxicidad de la fenitoína (ataxia, hiperlexia, nistagmo, temblor).

Pimozida: aumento del riesgo de cardiotoxicidad (prolongación de QT, torsades de pointes, paro cardíaco).

Tolterodina: aumento de la biodisponibilidad de tolterodina en personas con deficiencia de la actividad del citocromo P450 2D6.

Trimetrexato: aumento de la toxicidad del trimetrexato (supresión de la médula ósea, disfunción renal y hepática y úlcera gastrointestinal).

Debido a la absorción de la lidocaína, las siguientes interacciones pueden observarse si se utilizan concomitantemente con los siguientes medicamentos:

Productos antiarrítmicos: aumento de la toxicidad de la lidocaína

Cimetidina: disminución de la depuración plasmática de la lidocaína.

Fenitoína o barbitúricos: disminución de las concentraciones plasmáticas de la lidocaína.

Propranolol: disminución de la depuración plasmática de la lidocaína

Vía de administración: Vaginal

Dosificación y Grupo etario: No utilizar sin consultar al médico.

Si no lo recomienda el médico de otra forma, se debe insertar un óvulo en la parte superior de la vagina por la noche durante 7 días.

En casos recurrentes, se recomienda la aplicación de un óvulo por la noche durante 14 días.

No se recomienda la administración de del producto durante el periodo menstrual debido al deterioro de la eficacia del medicamento o a las dificultades que se presentan para la administración.

Método de administración

Únicamente para uso intravaginal. Gyneconazol L debe aplicarse en posición de cubito supino, en la parte superior de la vagina.

No debe ingerirse o aplicarse por otras vías.

No utilizar en niños menores de 12 años de edad

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 asociación
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017113648

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que la asociación no es racional, por cuanto la pretensión de adicionar lidocaína en el alivio sintomático se logra con el tratamiento etiológico con los otros dos principios activos, agregando efectos adversos innecesarios con una exposición al medicamento por una a dos semanas cuando la sintomatología que pretende aliviar dura dos o tres días.

Adicionalmente, el interesado no allega estudios clínicos que demuestren cual es la utilidad de adicionar lidocaína al preparado. La Sala llama la atención al interesado por enviar una información con más de 1000 folios, en su mayoría sin tener que ver con la asociación propuesta. En consecuencia, la Sala requiere al interesado para que controvierta la argumentación expuesta y allegue estudios clínicos de calidad metodológica adecuada que permitan evidenciar el eventual beneficio aportado por lidocaína al preparado, y los riesgos que ello implica.

3.1.4.2 NEOMICINA 0,35% + POLIMIXINA B 500,000 UI

Expediente : 20133510
Radicado : 2017132487
Fecha : 14/09/2017
Interesado : Laboratorios Rety de Colombia S.A.S

Composición: Cada contiene 0,3440g de Sulfato de Neomicina + 0,0328g de Polimixina B sulfato

Forma farmacéutica: Aerosol talco seco

Indicaciones: Está indicado para prevenir o tratar las infecciones de la piel provocadas por bacterias. No es eficaz contra las infecciones virales o provocadas por herpes. Posee una acción antibacteriana debido a la acción sinérgica (sobre los bacilos gramnegativos, principalmente) de la Polimixina B y de la Neomicina.

Contraindicaciones: Sensibilidad franca local o general a los antibióticos polipéptidicos o aminoglucosidos. Sensibilidad conocida a cualquiera de los componentes.

La Polimixina B aplicada en piel o mucosas no produce reacciones sistémicas, debido a que en esos sitios la absorción es limitada; además, al aplicarse tópicamente la hipersensibilización es muy rara.

La Neomicina debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad renal o insuficiencia renal, en pacientes con deshidratación y en los pacientes de edad avanzada.

Precauciones y advertencias: No utilice otros productos para la piel sobre la zona afectada sin consultar a su médico. Se recomienda evitar vendajes oclusivos no transpirables, ya que favorecen la absorción sistémica.

Solo para uso externo. Evitar el contacto con los ojos y membranas mucosas.

La Polimixina B se clasifica dentro de la categoría B de riesgo en el embarazo. No se han asociado a este antibiótico ningún tipo de malformaciones o defectos congénitos. En un estudio, la exposición a la Polimixina B durante el primer trimestre del embarazo no estuvo asociada a ningún defecto en el momento del nacimiento. Se desconocen los efectos de la Polimixina B durante la lactancia; sin embargo, La Neomicina se clasifica dentro de la categoría C de riesgo en el embarazo. La Neomicina atraviesa la placenta y los aminoglucósidos son conocidos por causar nefrotoxicidad y ototoxicidad fetal permanente en los hijos de madres que los recibieron durante el embarazo. La Neomicina no se debe utilizar durante el embarazo salvo que el beneficio potencial justifique el riesgo añadido para el feto.

Reacciones adversas: Por vía tópica ocasionalmente se ha reportado dermatitis de contacto asociada a la Neomicina, la administración por esta vía de la Polimixina B es muy bien tolerada.

Interacciones: Los productos de aplicación tópica a base de Polimixina B se deben utilizar con precaución si se aplican sobre áreas extensas si el paciente se encuentra bajo tratamiento con fármacos que tienen un potencial nefro- o neurotóxico.

Vía de administración: Tópica.

Dosificación y Grupo etario: Aplicar de una a cuatro veces al día en función de la localización y el tipo de infección o según indicación médica. Cuando sea necesario, el producto que haya sido removido por la actividad o movimiento del paciente puede replicarse. No es necesario aplicar apósitos o vendaje oclusivo.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud:

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación 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 el interesado debe justificar la asociación propuesta y la forma farmacéutica con estudios

clínicos teniendo en cuenta que las infecciones más frecuentes en piel obedecen a gérmenes gram positivos.

3.1.4.3 TRAMADOL + METOCLOPRAMIDA

Expediente : 20133687
Radicado : 2017133748
Fecha : 15/09/2017
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición: Cada tableta recubierta contine 25mg de Tramadol + 10mg de Metoclopramida

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones:

- Tratamiento del dolor agudo y crónico de intensidad moderada a severa.
- Prevención de náuseas y vómito derivados del consumo de tramadol.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.
- En caso de presentar intoxicación aguda por alcohol, hipnóticos, narcóticos, analgésicos de acción central, opioides u otros medicamentos psicotrópicos.
- Hemorragia del tracto gastrointestinal (TGI).
- Obstrucción mecánica o perforación del TGI.
- Feocromocitoma por riesgo de crisis hipertensiva secundaria a aumento en la liberación de catecolaminas.
- Antecedentes de discinesia tardía inducida por metoclopramida o neurolépticos.
- Epilepsia o en compañía de fármacos capaces de inducir síntomas extrapiramidales

Precauciones y advertencias:

Con respecto a tramadol:

- En pacientes con falla renal existe disminución de la tasa y extensión de excreción de tramadol y su metabolito activo, M1, razón por la cual se deberá ajustar la dosis a esta condición.
- En pacientes con falla hepática hay una reducción del metabolismo de tramadol y M1, resultando en aumento del área bajo la curva (ABC - AUC) de tramadol, además de prolongación de la vida media de éste y su metabolito activo, M1. También se deberá ajustar la dosis.

No se evidenció alteración en los niveles plasmáticos ni vida media del medicamento en pacientes con edad entre 65-75 años. En individuos

mayores de 75 años hay un aumento en el Cmax y la vida media (7 horas versus 6 horas).

- En estudio post mercadeo se ha reportado aumento del riesgo de convulsión en pacientes que reciben dosis superiores a las indicadas. El riesgo aumenta con la administración concomitante de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, opioides, inhibidores de la MAO y neurolépticos. También se ve aumentado en pacientes con epilepsia, historia de convulsión o pacientes con factores de riesgo para presentar convulsiones como trauma craneoencefálico, desordenes metabólicos, abstinencia al alcohol o drogas, infección del SNC.
- En algunos casos aislados se ha reportado síndrome serotoninérgico (confusión, agitación, fiebre, sudoración, ataxia, hiperreflexia, mioclonos y diarrea) con la asociación de tramadol con otros medicamentos como los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. La suspensión de los medicamentos serotoninérgicos se acompaña de una rápida mejoría.
- Rara vez se han presentado casos de anafilaxis. Suele ocurrir tras la administración de la primera dosis. Otras reacciones alérgicas reportadas incluyen prurito, urticaria, broncoespasmo, angioedema, necrólisis tóxica epidérmica y síndrome de Stevens-Johnson.
- Se debe administrar con precaución a pacientes con riesgo de depresión respiratoria, situación que es potenciada con la administración concomitante de alcohol o anestésicos. En caso tal de presentarse, deberá ser manejada como un caso de sobredosis. En caso de utilizar naloxeno, se deberá tener máxima precaución para prevenir la incidencia de convulsiones.
- La interacción con agentes depresivos del SNC aumento el riesgo de depresión respiratoria y del SNC, por lo cual se deberá administrar sólo en caso de ser verdaderamente necesario, con extrema precaución.
- En pacientes con aumento de la presión intracraneal, la administración de tramadol puede inducir depresión respiratoria secundaria a aumento en la retención de CO₂ y/o elevación de la presión del LCR.
- Con la suspensión abrupta del tratamiento puede presentarse efecto rebote, caracterizado por insomnio y ansiedad principalmente, siendo síntomas secundarios el rigor, dolor, náuseas, temblor, diarrea, síntomas respiratorios superiores, piloerección y rara vez alucinaciones. Otros síntomas menos comunes han sido reportados: ataque de pánico, ansiedad severa y parestesias.
- Puede inducir dependencia física y psíquica del tipo morfina. Ha demostrado reiniciar dependencia en pacientes con dependencia a opioides previa.
- Puede complicar la evaluación, enmascarando de procesos abdominales agudos.

El uso ambulatorio tanto de tramadol como de metoclopramida puede llegar a tener efecto incapacitante sobre las habilidades mentales o físicas.

requeridas para la realización de tareas peligrosas como la operación de maquinaria o la conducción de vehículos motorizados.

- Este principio puede ser excretado en la leche materna, razón por la cual debe suspender su uso durante este periodo de tiempo.

Con respecto a metoclopramida:

- Se ha observado depresión mental en pacientes con o sin antecedentes, los síntomas van de leves a severos, con ideación suicida hasta suicidio. Administrar con precaución a pacientes con historia de depresión y sólo si los beneficios superan el riesgo.
- Síntomas extrapiramidales manifestados como reacciones distónicas agudas ocurren aproximadamente en 1 de 500 pacientes tratados con la dosis usual de 30-40 mg. Suelen verse dentro de las primeras 24 a 48 horas tras la administración del principio. Su incidencia es mayor en pacientes pediátricos y adultos menores de 30 años. Incluye movimientos involuntarios de las extremidades, muecas faciales, torticolis, crisis oculógiras, protrusión rítmica de la lengua, discurso tipo bulbar, trismus, reacciones distónicas similares al tétano. Si ocurren estos síntomas se deberá aplicar una inyección de 50 mg de difenhidramina IM.
- Disquinesia tardía: es un desorden desfigurante, potencialmente irreversible, caracterizado por movimientos involuntarios faciales, de la lengua y de las extremidades. El riesgo aumenta con la duración del tratamiento y la acumulación de la dosis. Un estudio demostró que esta anomalía incidía principalmente en personas que llevaran más de 12 semanas recibiendo metoclopramida.
- Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM): Escasos reportes de síntomas complejos potencialmente fatales referido como SNM se han asociado a metoclopramida. Manifestaciones clínicas incluyen hipertermia, rigidez muscular, conciencia alterada, evidencia de inestabilidad autonómica (pulso o tensión arterial irregular, diaforesis, arritmia cardíaca). El manejo incluye suspensión inmediata del tratamiento, monitoreo y manejo intensivo de la sintomatología y manejo de problemas médicos serios concomitantes.
- En pacientes hipertensos se ha demostrado aumento en la liberación de catecolaminas, por lo cual deberá ser utilizado con precaución en esta población.
- Al producir un aumento transitorio en las concentraciones plasmáticas de aldosterona, ciertos pacientes, especialmente aquellos con cirrosis o falla cardíaca congestiva, tiene riesgo de desarrollar retención de fluidos y sobrecarga de volumen

Reacciones adversas:

- Diaforesis (en particular cuando la administración intravenosa es demasiado rápida)
- SNC: cansancio, mareo, somnolencia, fatiga. Menos frecuentemente ocurre insomnio, cefalea, confusión o depresión mental con ideación suicida. Rara vez se han reportado alucinaciones.
- Reacción extrapiramidal: reacciones distónicas agudas ocurren en aproximadamente 0.2% de los pacientes tratados con 30-40 mg diarios de metoclopramida. Incluye movimiento involuntario de las extremidades, muecas faciales, torticolis, crisis oculóginas, protrusión rítmica de la lengua, discurso tipo bulbar, trismus, reacciones distónicas similares al tétano y rara vez estridor o disnea posiblemente por laringoespasma.
- Síntomas tipo parkinsoniano: bradiquinesia, tremor, rigidez en rueda dentada, facies tipo máscara.
- Disquinesia tardía está caracterizada por movimientos involuntarios de la lengua, cara, boca o mandíbula, y a veces movimientos involuntarios del tronco y/o extremidades.
- Síndrome neuroléptico maligno: rara ocurrencia.
- Discinecias tardías
- Trastornos endocrinos: galactorrea, amenorrea, ginecomastia, impotencia secundaria a hiperprolactinemia. Retención de líquidos secundaria a aumento de la aldosterona.
- Cardiovascular: hipotensión, hipertensión, taquicardia supraventricular, bradicardia, retención de líquidos, falla cardíaca aguda congestiva, posible bloqueo AV.
- GI: náuseas y trastornos intestinales, principalmente diarrea.
- Hepático: rara hepatotoxicidad caracterizada por ictericia y trastornos en los paraclínicos.
- Renal: incontinencia, aumento de la frecuencia diurética
- Hematológicos: pocos casos de neutropenia, leucopenia, agranulocitosis.
- Reacciones alérgicas: pocos casos de rash, urticaria, broncoespasmo, sobretodo en pacientes con historia de asma

Interacciones:

- Efectos sedativos aditivos, tanto de tramadol como metoclopramida, pueden ocurrir con el consumo concomitante de alcohol, sedativos, hipnóticos o tranquilizantes.
- Existe riesgo de disminución del efecto del tramadol de administrarse en compañía de amiodarona, bupropión, celecoxib, deferasiro, difenhidramina, enzalutamida, terbinafina, ticlopidina, tioridazina, sulfadoxina + pirimetamina, inhibidores de CYP2D6, lidocaína, miconazol, ranolazina.
- El ketoconazol y la eritromicina, inhibidores de la enzima citocromo-oxidasa CYP3A4, pueden inhibir el metabolismo de Tramadol Clorhidrato (por la vía

de la N-desmetilación) y probablemente del metabolito activo O-desmetil-tramadol.

- Posible potenciación del efecto neuroexcitatorio de tramadol al interactuar con amitriptilina, antidepresivos tricíclicos, citalopram, clomipramina, doxepina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, furazolidona, IMAO, imipramina, inhibidores de la recaptación de serotonina, procarbazona, sertralina, tranilcipromina, trimipramina, rasagilina.
- Riesgo de neurotoxicidad al ser administrado concomitantemente con linezolid, moclobemida, nortriptilina, paroxetina.
- Hay posible aumento de las concentraciones de tramadol al entrar en contacto con dasatinib.
- Su metabolismo se ve aumentado por parte de inductores de CYP3A4, mientras que por parte de sus inhibidores se ve disminuido.
- La administración concomitante de tramadol y oxicodona potencia la depresión sobre el SNC, riesgo de depresión respiratoria, hipotensión y sedación profunda.
- Junto a pinaverio bromuro aumenta la disminución de la motilidad intestinal.
- No se debe combinar con inhibidores de la monoamino oxidasa, como la iproniazida o selegilina debido a que puede presentarse el síndrome serotoninérgico (diarrea, taquicardia, sudoración, temblor, confusión e incluso coma). Lo mismo ocurre en el caso de combinar con sibutramina y dapoxetina.
- Se deben dejar transcurrir 15 días antes de iniciar la terapia con tramadol cuando se han usado inhibidores de la monoamino oxidasa no selectivos. Cuando se han usado inhibidores de la monoamino oxidasa selectivos, se debe esperar como mínimo 24 horas antes del tratamiento con tramadol.
- La buprenorfina, nalbufina, pentazocina (agonistas- antagonistas opioides o agonistas parciales) porque pueden disminuir el efecto analgésico por un efecto competitivo sobre los receptores, con riesgo de síndrome de abstinencia.
- Con cumarínicos se ha reportado un aumento del efecto anticoagulante.
- La asociación con otros antiinflamatorios no esteroides puede potenciar los efectos terapéuticos pero también los tóxicos.
- En caso de interacción de tramadol con vilazodona, existe un potencial aumento de los efectos adversos/tóxicos de uno o ambos fármacos.
- La carbamazepina reduce el efecto analgésico del tramadol al aumentar su metabolismo, además aumenta el riesgo de convulsión.
- La quinidina inhibe la enzima CYP2D6, encargada de metabolizar tramadol hacia M1, resultando en concentración de tramadol aumentada y de M1 reducida.
- Los anticolinérgicos y narcóticos analgésicos pueden contrarrestar el efecto de metoclorpromida sobre la motilidad gastrointestinal.

- Metoclopramida se debe administrar con precaución en pacientes con IMAO conociendo que puede haber un aumento en la liberación de catecolaminas en pacientes con hipertensión esencial.
- Un estudio en voluntarios sanos evaluó el efecto de la inducción enzimática con rifampicina 600 mg día durante cinco días sobre la farmacocinética y farmacodinamia de tramadol oral 100 mg e IV 50 mg. La rifampicina disminuye significativamente la exposición a tramadol y M1 en un aproximado de 43-59% tras ambas formas de administración, aumenta la eliminación de tramadol IV en un 67%, y disminuye la biodisponibilidad de tramadol oral de 66% a 49%.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Administración y Posología:

La pauta de administración de Tramadol + Metoclopramida 25 mg/10 mg oral es una tableta cada 4-6 horas, según necesidad.

Se debe ingerir la tableta entera.

No se recomienda ingerir más de 8 tabletas en un mismo día, ni continuar el tratamiento por más de 12 semanas.

Grupo etario: Mujeres y hombres mayores de 14 años.

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 asociación
- Información para prescribir allegada mediante Radicado No. 2017133748

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que la asociación no es racional, ya que limita la individualización de la dosificación, máxime si se tiene en consideración que habitualmente hay que hacer ajustes a la dosis del opioide y la metoclopramida se asocia con depresión del sistema nervioso central y efectos extrapiramidales entre otros; adicionalmente, se pretende tratar por adelantado un efecto adverso que no se presenta en todos los pacientes y que su frecuencia es más bien baja y su tratamiento se debe individualizar. En consecuencia la sala considera que el uso

simultáneo de los dos fármacos, cuando es necesario, requiere un manejo individualizado para cada principio activo.

Por tanto, la Sala considera que el interesado debe justificar la racionalidad de la asociación propuesta según lo conceptuado en la presente Acta. Así mismo, debe aportar estudios clínicos de calidad metodológica con la asociación propuesta a dosis fija versus el uso de los principios activos por separado a discreción del clínico responsable del tratamiento.

3.1.4.4 TRAMADOL + METOCLOPRAMIDA

Expediente : 20133684
Radicado : 2017133722
Fecha : 15/09/2017
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición: Cada ampolla contiene 50mg de Tramadol + 10mg de Metoclopramida

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

- Tratamiento del dolor agudo y crónico de intensidad moderada a severa.
- Prevención de náuseas y vómito derivados del consumo de tramadol.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.
- En caso de presentar intoxicación aguda por alcohol, hipnóticos, narcóticos, analgésicos de acción central, opioides u otros medicamentos psicotrópicos.
- Hemorragia del tracto gastrointestinal (TGI).
- Obstrucción mecánica o perforación del TGI.
- Feocromocitoma por riesgo de crisis hipertensiva secundaria a aumento en la liberación de catecolaminas.
- Antecedentes de discinesia tardía inducida por metoclopramida o neurolepticos.
- Epilepsia o en compañía de fármacos capaces de inducir síntomas extrapiramidales.

Precauciones y advertencias:

Con respecto a tramadol:

- En pacientes con falla renal existe disminución de la tasa y extensión de excreción de tramadol y su metabolito activo, M1, razón por la cual se deberá ajustar la dosis a esta condición.
- En pacientes con falla hepática hay una reducción del metabolismo de tramadol y M1, resultando en aumento del área bajo la curva (ABC - AUC) de tramadol, además de prolongación de la vida media de éste y su metabolito activo, M1. También se deberá ajustar la dosis.
- No se evidenció alteración en los niveles plasmáticos ni vida media del medicamento en pacientes con edad entre 65-75 años. En individuos mayores de 75 años hay un aumento en el Cmax y la vida media (7 horas versus 6 horas).
- En estudio post mercadeo se ha reportado aumento del riesgo de convulsión en pacientes que reciben dosis superiores a las indicadas. El riesgo aumenta con la administración concomitante de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, opioides, inhibidores de la MAO y neurolépticos. También se ve aumentado en pacientes con epilepsia, historia de convulsión o pacientes con factores de riesgo para presentar convulsiones como trauma craneoencefálico, desordenes metabólicos, abstinencia al alcohol o drogas, infección del SNC.
- En algunos casos aislados se ha reportado síndrome serotoninérgico (confusión, agitación, fiebre, sudoración, ataxia, hiperreflexia, mioclonos y diarrea) con la asociación de tramadol con otros medicamentos como los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. La suspensión de los medicamentos serotoninérgicos se acompaña de una rápida mejoría.
- Rara vez se han presentado casos de anafilaxis. Suele ocurrir tras la administración de la primera dosis. Otras reacciones alérgicas reportadas incluyen prurito, urticaria, broncoespasmo, angioedema, necrólisis tóxica epidérmica y síndrome de Stevens-Johnson.
- Se debe administrar con precaución a pacientes con riesgo de depresión respiratoria, situación que es potenciada con la administración concomitante de alcohol o anestésicos. En caso tal de presentarse, deberá ser manejada como un caso de sobredosis. En caso de utilizar naloxeno, se deberá tener máxima precaución para prevenir la incidencia de convulsiones.
- La interacción con agentes depresivos del SNC aumento el riesgo de depresión respiratoria y del SNC, por lo cual se deberá administrar sólo en caso de ser verdaderamente necesario, con extrema precaución.
- En pacientes con aumento de la presión intracraneal, la administración de tramadol puede inducir depresión respiratoria secundaria a aumento en la retención de CO₂ y/o elevación de la presión del LCR.
- Con la suspensión abrupta del tratamiento puede presentarse efecto rebote, caracterizado por insomnio y ansiedad principalmente, siendo síntomas secundarios el rigor, dolor, náuseas, temblor, diarrea, síntomas respiratorios.

superiores, piloerección y rara vez alucinaciones. Otros síntomas menos comunes han sido reportados: ataque de pánico, ansiedad severa y parestesias.

- Puede inducir dependencia física y psíquica del tipo morfina. Ha demostrado reiniciar dependencia en pacientes con dependencia a opioides previa.
- Puede complicar la evaluación, enmascarando de procesos abdominales agudos.
- El uso ambulatorio tanto de tramadol como de metoclopramida puede llegar a tener efecto incapacitante sobre las habilidades mentales o físicas requeridas para la realización de tareas peligrosas como la operación de maquinaria o la conducción de vehículos motorizados.
- Este principio puede ser excretado en la leche materna, razón por la cual debe suspender su uso durante este periodo de tiempo.

Con respecto a metoclopramida:

- Se ha observado depresión mental en pacientes con o sin antecedentes, los síntomas van de leves a severos, con ideación suicida hasta suicidio. Administrar con precaución a pacientes con historia de depresión y sólo si los beneficios superan el riesgo.
- Síntomas extrapiramidales manifestados como reacciones distónicas agudas ocurren aproximadamente en 1 de 500 pacientes tratados con la dosis usual de 30-40 mg. Suelen verse dentro de las primeras 24 a 48 horas tras la administración del principio. Su incidencia es mayor en pacientes pediátricos y adultos menores de 30 años. Incluye movimientos involuntarios de las extremidades, muecas faciales, torticollis, crisis oculogíras, protrusión rítmica de la lengua, discurso tipo bulbar, trismus, reacciones distónicas similares al tétano. Si ocurren estos síntomas se deberá aplicar una inyección de 50 mg de difenhidramina IM.
- Disquinesia tardía: es un desorden desfigurante, potencialmente irreversible, caracterizado por movimientos involuntarios faciales, de la lengua y de las extremidades. El riesgo aumenta con la duración del tratamiento y la acumulación de la dosis. Un estudio demostró que esta anomalía incidía principalmente en personas que llevaran más de 12 semanas recibiendo metoclopramida.
- Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM): Escasos reportes de síntomas complejos potencialmente fatales referido como SNM se han asociado a metoclopramida. Manifestaciones clínicas incluyen hipertermia, rigidez muscular, conciencia alterada, evidencia de inestabilidad autonómica (pulso o tensión arterial irregular, diaforesis, arritmia cardíaca). El manejo incluye suspensión inmediata del tratamiento, monitoreo y manejo intensivo de la sintomatología y manejo de problemas médicos serios concomitantes.

- En pacientes hipertensos se ha demostrado aumento en la liberación de catecolaminas, por lo cual deberá ser utilizado con precaución en esta población.
- Al producir un aumento transitorio en las concentraciones plasmáticas de aldosterona, ciertos pacientes, especialmente aquellos con cirrosis o falla cardíaca congestiva, tiene riesgo de desarrollar retención de fluidos y sobrecarga de volumen.

Reacciones adversas:

- Diaforesis (en particular cuando la administración intravenosa es demasiado rápida)
- SNC: cansancio, mareo, somnolencia, fatiga. Menos frecuentemente ocurre insomnio, cefalea, confusión o depresión mental con ideación suicida. Rara vez se han reportado alucinaciones.
- Reacción extrapiramidal: reacciones distónicas agudas ocurren en aproximadamente 0.2% de los pacientes tratados con 30-40 mg diarios de metoclopramida. Incluye movimiento involuntario de las extremidades, muecas faciales, torticolis, crisis oculóginas, protrusión rítmica de la lengua, discurso tipo bulbar, trismus, reacciones distónicas similares al tétano y rara vez estridor o disnea posiblemente por laringoespasma.
- Síntomas tipo parkinsoniano: bradiquinesia, tremor, rigidez en rueda dentada, facies tipo máscara.
- Disquinesia tardía está caracterizada por movimientos involuntarios de la lengua, cara, boca o mandíbula, y a veces movimientos involuntarios del tronco y/o extremidades.
- Síndrome neuroléptico maligno: rara ocurrencia.
- Discinecias tardías
- Trastornos endocrinos: galactorrea, amenorrea, ginecomastia, impotencia secundaria a hiperprolactinemia. Retención de líquidos secundaria a aumento de la aldosterona.
- Cardiovascular: hipotensión, hipertensión, taquicardia supraventricular, bradicardia, retención de líquidos, falla cardíaca aguda congestiva, posible bloqueo AV.
- GI: náuseas y trastornos intestinales, principalmente diarrea.
- Hepático: rara hepatotoxicidad caracterizada por ictericia y trastornos en los paraclínicos.
- Renal: incontinencia, aumento de la frecuencia diurética
- Hematológicos: pocos casos de neutropenia, leucopenia, agranulocitosis.
- Reacciones alérgicas: pocos casos de rash, urticaria, broncoespasmo, sobretodo en pacientes con historia de asma.

- Efectos sedativos aditivos, tanto de tramadol como metoclopramida, pueden ocurrir con el consumo concomitante de alcohol, sedativos, hipnóticos o tranquilizantes.
- Existe riesgo de disminución del efecto del tramadol de administrarse en compañía de amiodarona, bupropión, celecoxib, deferasiroxi, difenhidramina, enzalutamida, terbinafina, ticlopidina, tioridazina, sulfadoxina + pirimetamina, inhibidores de CYP2D6, lidocaína, miconazol, ranolazina.
- El ketoconazol y la eritromicina, inhibidores de la enzima citocromo-oxidasa CYP3A4, pueden inhibir el metabolismo de Tramadol Clorhidrato (por la vía de la N-desmetilación) y probablemente del metabolito activo O-desmetil-tramadol.
- Posible potenciación del efecto neuroexcitatorio de tramadol al interactuar con amitriptilina, antidepresivos tricíclicos, citalopram, clomipramina, doxepina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, furazolidona, IMAO, imipramina, inhibidores de la recaptación de serotonina, procarbazona, sertralina, tranilcipromina, trimipramina, rasagilina.
- Riesgo de neurotoxicidad al ser administrado concomitantemente con linezolid, moclobemida, nortriptilina, paroxetina.
- Hay posible aumento de las concentraciones de tramadol al entrar en contacto con dasatinib.
- Su metabolismo se ve aumentado por parte de inductores de CYP3A4, mientras que por parte de sus inhibidores se ve disminuido.
- La administración concomitante de tramadol y oxicodona potencia la depresión sobre el SNC, riesgo de depresión respiratoria, hipotensión y sedación profunda.
- Junto a pinaverio bromuro aumenta la disminución de la motilidad intestinal.
- No se debe combinar con inhibidores de la monoamino oxidasa, como la iproniazida o selegilina debido a que puede presentarse el síndrome serotoninérgico (diarrea, taquicardia, sudoración, temblor, confusión e incluso coma). Lo mismo ocurre en el caso de combinar con sibutramina y dapoxetina.
- Se deben dejar transcurrir 15 días antes de iniciar la terapia con tramadol cuando se han usado inhibidores de la monoamino oxidasa no selectivos. Cuando se han usado inhibidores de la monoamino oxidasa selectivos, se debe esperar como mínimo 24 horas antes del tratamiento con tramadol.
- La buprenorfina, nalbufina, pentazocina (agonistas- antagonistas opioides o agonistas parciales) porque pueden disminuir el efecto analgésico por un efecto competitivo sobre los receptores, con riesgo de síndrome de abstinencia.
- Con cumarínicos se ha reportado un aumento del efecto anticoagulante.
- La asociación con otros antiinflamatorios no esteroides puede potenciar los efectos terapéuticos pero también los tóxicos.

- En caso de interacción de tramadol con vilazodona, existe un potencial aumento de los efectos adversos/tóxicos de uno o ambos fármacos.
- La carbamazepina reduce el efecto analgésico del tramadol al aumentar su metabolismo, además aumenta el riesgo de convulsión.
- La quinidina inhibe la enzima CYP2D6, encargada de metabolizar tramadol hacia M1, resultando en concentración de tramadol aumentada y de M1 reducida.
- Los anticolinérgicos y narcóticos analgésicos pueden contrarrestar el efecto de metoclorpamida sobre la motilidad gastrointestinal.
- Metoclopramida se debe administrar con precaución en pacientes con IMAO conociendo que puede haber un aumento en la liberación de catecolaminas en pacientes con hipertensión esencial.
- Un estudio en voluntarios sanos evaluó el efecto de la inducción enzimática con rifampicina 600 mg día durante cinco días sobre la farmacocinética y farmacodinamia de tramadol oral 100 mg e IV 50 mg. La rifampicina disminuye significativamente la exposición a tramadol y M1 en un aproximado de 43-59% tras ambas formas de administración, aumenta la eliminación de tramadol IV en un 67%, y disminuye la biodisponibilidad de tramadol oral de 66% a 49%.

Vía de administración: Intravenosa o intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Administración y Posología: La pauta de administración de Tramadol + Metoclopramida 50 mg/10 mg, IV, es una ampolla en infusión durante una hora, seguida de media o una ampolla cada 4-6 horas, según necesidad, sin sobrepasar los 400 mg de tramadol día. IM: aplicar una cada 4-6 horas, según necesidad.

No se recomienda continuar el tratamiento por más de 12 semanas.

Grupo etario: Mujeres y hombres mayores de 14 años.

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 asociación
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 2017133722

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que la asociación no es racional, ya que limita la individualización de la dosificación, máxime si se tiene en consideración que habitualmente hay que hacer ajustes a la dosis del opioide y la metoclopramida se asocia con depresión del sistema nervioso central y efectos extrapiramidales entre otros; adicionalmente, se pretende tratar por adelantado un efecto adverso que no se presenta en todos los pacientes y que su frecuencia es más bien baja y su tratamiento se debe individualizar. En consecuencia, la Sala considera que el uso simultáneo de los dos fármacos, cuando es necesario, requiere un manejo individualizado para cada principio activo.

Por tanto, el interesado debe justificar las racionalidad de la asociación propuesta según lo conceptuado en la presente Acta. Así mismo, la Sala considera que el interesado debe aportar estudios clínicos de calidad metodológica adecuada con la asociación propuesta a dosis fija versus el uso de los principios activos por separado a discreción del clínico responsable del tratamiento.

3.1.4.5 TRAMADOL + METOCLOPRAMIDA

Expediente : 20133693
Radicado : 2017133784
Fecha : 15/09/2017
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición: Cada tableta recubierta contiene 50mg de Tramadol + 10mg de Metoclopramida

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones:

- Tratamiento del dolor agudo y crónico de intensidad moderada a severa.
- Prevención de náuseas y vómito derivados del consumo de tramadol.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.
- En caso de presentar intoxicación aguda por alcohol, hipnóticos, narcóticos, analgésicos de acción central, opioides u otros medicamentos psicotrópicos.
- Hemorragia del tracto gastrointestinal (TGI).
- Obstrucción mecánica o perforación del TGI.

Feocromocitoma por riesgo de crisis hipertensiva secundaria a aumento en la liberación de catecolaminas.

- Antecedentes de discinesia tardía inducida por metoclopramida o neurolépticos.
- Epilepsia o en compañía de fármacos capaces de inducir síntomas extrapiramidales.

Precauciones y advertencias:

Con respecto a tramadol:

- En pacientes con falla renal existe disminución de la tasa y extensión de excreción de tramadol y su metabolito activo, M1, razón por la cual se deberá ajustar la dosis a esta condición.
- En pacientes con falla hepática hay una reducción del metabolismo de tramadol y M1, resultando en aumento del área bajo la curva (ABC - AUC) de tramadol, además de prolongación de la vida media de éste y su metabolito activo, M1. También se deberá ajustar la dosis.
- No se evidenció alteración en los niveles plasmáticos ni vida media del medicamento en pacientes con edad entre 65-75 años. En individuos mayores de 75 años hay un aumento en el Cmax y la vida media (7 horas versus 6 horas).
- En estudio post mercadeo se ha reportado aumento del riesgo de convulsión en pacientes que reciben dosis superiores a las indicadas. El riesgo aumenta con la administración concomitante de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, opioides, inhibidores de la MAO y neurolépticos. También se ve aumentado en pacientes con epilepsia, historia de convulsión o pacientes con factores de riesgo para presentar convulsiones como trauma craneoencefálico, desordenes metabólicos, abstinencia al alcohol o drogas, infección del SNC.
- En algunos casos aislados se ha reportado síndrome serotoninérgico (confusión, agitación, fiebre, sudoración, ataxia, hiperreflexia, mioclonos y diarrea) con la asociación de tramadol con otros medicamentos como los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. La suspensión de los medicamentos serotoninérgicos se acompaña de una rápida mejoría.
- Rara vez se han presentado casos de anafilaxis. Suele ocurrir tras la administración de la primera dosis. Otras reacciones alérgicas reportadas incluyen prurito, urticaria, broncoespasmo, angioedema, necrólisis tóxica epidérmica y síndrome de Stevens-Johnson.
- Se debe administrar con precaución a pacientes con riesgo de depresión respiratoria, situación que es potenciada con la administración concomitante de alcohol o anestésicos. En caso tal de presentarse, deberá ser manejada como un caso de sobredosis. En caso de utilizar naloxeno, se deberá tener máxima precaución para prevenir la incidencia de convulsiones.

- La interacción con agentes depresivos del SNC aumento el riesgo de depresión respiratoria y del SNC, por lo cual se deberá administrar sólo en caso de ser verdaderamente necesario, con extrema precaución.
- En pacientes con aumento de la presión intracraneal, la administración de tramadol puede inducir depresión respiratoria secundaria a aumento en la retención de CO₂ y/o elevación de la presión del LCR.
- Con la suspensión abrupta del tratamiento puede presentarse efecto rebote, caracterizado por insomnio y ansiedad principalmente, siendo síntomas secundarios el rigor, dolor, náuseas, temblor, diarrea, síntomas respiratorios superiores, piloerección y rara vez alucinaciones. Otros síntomas menos comunes han sido reportados: ataque de pánico, ansiedad severa y parestesias.
- Puede inducir dependencia física y psíquica del tipo morfina. Ha demostrado reiniciar dependencia en pacientes con dependencia a opioides previa.
- Puede complicar la evaluación, enmascarando de procesos abdominales agudos.
- El uso ambulatorio tanto de tramadol como de metoclopramida puede llegar a tener efecto incapacitante sobre las habilidades mentales o físicas requeridas para la realización de tareas peligrosas como la operación de maquinaria o la conducción de vehículos motorizados.
- Este principio puede ser excretado en la leche materna, razón por la cual debe suspender su uso durante este periodo de tiempo.

Con respecto a metoclopramida:

- Se ha observado depresión mental en pacientes con o sin antecedentes, los síntomas van de leves a severos, con ideación suicida hasta suicidio. Administrar con precaución a pacientes con historia de depresión y sólo si los beneficios superan el riesgo.
- Síntomas extrapiramidales manifestados como reacciones distónicas agudas ocurren aproximadamente en 1 de 500 pacientes tratados con la dosis usual de 30-40 mg. Suelen verse dentro de las primeras 24 a 48 horas tras la administración del principio. Su incidencia es mayor en pacientes pediátricos y adultos menores de 30 años. Incluye movimientos involuntarios de las extremidades, muecas faciales, torticolis, crisis oculógiras, protrusión rítmica de la lengua, discurso tipo bulbar, trismus, reacciones distónicas similares al tétano. Si ocurren estos síntomas se deberá aplicar una inyección de 50 mg de difenhidramina IM.
- Disquinesia tardía: es un desorden desfigurante, potencialmente irreversible, caracterizado por movimientos involuntarios faciales, de la lengua y de las extremidades. El riesgo aumenta con la duración del tratamiento y la acumulación de la dosis. Un estudio demostró que esta anomalía incidía

principalmente en personas que llevarán más de 12 semanas recibiendo metoclopramida.

- Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM): Escasos reportes de síntomas complejos potencialmente fatales referido como SNM se han asociado a metoclopramida. Manifestaciones clínicas incluyen hipertermia, rigidez muscular, conciencia alterada, evidencia de inestabilidad autonómica (pulso o tensión arterial irregular, diaforesis, arritmia cardíaca). El manejo incluye suspensión inmediata del tratamiento, monitoreo y manejo intensivo de la sintomatología y manejo de problemas médicos serios concomitantes.
- En pacientes hipertensos se ha demostrado aumento en la liberación de catecolaminas, por lo cual deberá ser utilizado con precaución en esta población.
- Al producir un aumento transitorio en las concentraciones plasmáticas de aldosterona, ciertos pacientes, especialmente aquellos con cirrosis o falla cardíaca congestiva, tiene riesgo de desarrollar retención de fluidos y sobrecarga de volumen.

Reacciones adversas:

- Diaforesis (en particular cuando la administración intravenosa es demasiado rápida)
- SNC: cansancio, mareo, somnolencia, fatiga. Menos frecuentemente ocurre insomnio, cefalea, confusión o depresión mental con ideación suicida. Rara vez se han reportado alucinaciones.
- Reacción extrapiramidal: reacciones distónicas agudas ocurren en aproximadamente 0.2% de los pacientes tratados con 30-40 mg diarios de metoclopramida. Incluye movimiento involuntario de las extremidades, muecas faciales, torticolis, crisis oculógiras, protrusión rítmica de la lengua, discurso tipo bulbar, trismus, reacciones distónicas similares al tétano y rara vez estridor o disnea posiblemente por laringoespasmio.
- Síntomas tipo parkinsoniano: bradiquinesia, tremor, rigidez en rueda dentada, facies tipo máscara.
- Disquinesia tardía está caracterizada por movimientos involuntarios de la lengua, cara, boca o mandíbula, y a veces movimientos involuntarios del tronco y/o extremidades.
- Síndrome neuroléptico maligno: rara ocurrencia.
- Discinecias tardías
- Trastornos endocrinos: galactorrea, amenorrea, ginecomastia, impotencia secundaria a hiperprolactinemia. Retención de líquidos secundaria a aumento de la aldosterona.
- Cardiovascular: hipotensión, hipertensión, taquicardia supraventricular, bradicardia, retención de líquidos, falla cardíaca aguda congestiva, posible bloqueo AV.
- GI: náuseas y trastornos intestinales, principalmente diarrea.

- Hepático: rara hepatotoxicidad caracterizada por ictericia y trastornos en los paraclínicos.
- Renal: incontinencia, aumento de la frecuencia diurética
- Hematológicos: pocos casos de neutropenia, leucopenia, agranulocitosis.
- Reacciones alérgicas: pocos casos de rash, urticaria, broncoespasmo, sobretodo en pacientes con historia de asma.

Interacciones:

- Efectos sedativos aditivos, tanto de tramadol como metoclopramida, pueden ocurrir con el consumo concomitante de alcohol, sedativos, hipnóticos o tranquilizantes.
- Existe riesgo de disminución del efecto del tramadol de administrarse en compañía de amiodarona, bupropión, celecoxib, deferasiroxi, difenhidramina, enzalutamida, terbinafina, ticlopidina, tioridazina, sulfadoxina + pirimetamina, inhibidores de CYP2D6, lidocaína, miconazol, ranolazina.
- El ketoconazol y la eritromicina, inhibidores de la enzima citocromo-oxidasa CYP3A4, pueden inhibir el metabolismo de Tramadol Clorhidrato (por la vía de la N-desmetilación) y probablemente del metabolito activo O-desmetil-tramadol.
- Posible potenciación del efecto neuroexcitatorio de tramadol al interactuar con amitriptilina, antidepresivos tricíclicos, citalopram, clomipramina, doxepina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, furazolidona, IMAO, imipramina, inhibidores de la recaptación de serotonina, procarbazona, sertralina, tranilcipromina, trimipramina, rasagilina.
- Riesgo de neurotoxicidad al ser administrado concomitantemente con linezolid, moclobemida, nortriptilina, paroxetina.
- Hay posible aumento de las concentraciones de tramadol al entrar en contacto con dasatinib.
- Su metabolismo se ve aumentado por parte de inductores de CYP3A4, mientras que por parte de sus inhibidores se ve disminuido.
- La administración concomitante de tramadol y oxicodona potencia la depresión sobre el SNC, riesgo de depresión respiratoria, hipotensión y sedación profunda.
- Junto a pinaverio bromuro aumenta la disminución de la motilidad intestinal.
- No se debe combinar con inhibidores de la monoamino oxidasa, como la iproniazida o selegilina debido a que puede presentarse el síndrome serotoninérgico (diarrea, taquicardia, sudoración, temblor, confusión e incluso coma). Lo mismo ocurre en el caso de combinar con sibutramina y dapoxetina.
- Se deben dejar transcurrir 15 días antes de iniciar la terapia con tramadol cuando se han usado inhibidores de la monoamino oxidasa no selectivos. Cuando se han usado inhibidores de la monoamino oxidasa selectivos, se debe esperar como mínimo 24 horas antes del tratamiento con tramadol.

- La buprenorfina, nalbufina, pentazocina (agonistas- antagonistas opioides o agonistas parciales) porque pueden disminuir el efecto analgésico por un efecto competitivo sobre los receptores, con riesgo de síndrome de abstinencia.
- Con cumarínicos se ha reportado un aumento del efecto anticoagulante.
- La asociación con otros antiinflamatorios no esteroides puede potenciar los efectos terapéuticos pero también los tóxicos.
- En caso de interacción de tramadol con vilazodona, existe un potencial aumento de los efectos adversos/tóxicos de uno o ambos fármacos.
- La carbamazepina reduce el efecto analgésico del tramadol al aumentar su metabolismo, además aumenta el riesgo de convulsión.
- La quinidina inhibe la enzima CYP2D6, encargada de metabolizar tramadol hacia M1, resultando en concentración de tramadol aumentada y de M1 reducida.
- Los anticolinérgicos y narcóticos analgésicos pueden contrarrestar el efecto de metoclopramida sobre la motilidad gastrointestinal.
- Metoclopramida se debe administrar con precaución en pacientes con IMAO conociendo que puede haber un aumento en la liberación de catecolaminas en pacientes con hipertensión esencial.
- Un estudio en voluntarios sanos evaluó el efecto de la inducción enzimática con rifampicina 600 mg día durante cinco días sobre la farmacocinética y farmacodinamia de tramadol oral 100 mg e IV 50 mg. La rifampicina disminuye significativamente la exposición a tramadol y M1 en un aproximado de 43-59% tras ambas formas de administración, aumenta la eliminación de tramadol IV en un 67%, y disminuye la biodisponibilidad de tramadol oral de 66% a 49%.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario: Administración y Posología:

La pauta de administración de Tramadol + Metoclopramida 50 mg/10 mg oral es una tableta cada 4-6 horas, según necesidad.

Se debe ingerir la tableta entera.

No se recomienda ingerir más de 8 tabletas en un mismo día, ni continuar el tratamiento por más de 12 semanas.

Grupo etario: Mujeres y hombres mayores de 14 años.

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 asociación
- Información para prescribir allegada mediante Acta No. 2017133784

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que la asociación no es racional, ya que limita la individualización de la dosificación, máxime si se tiene en consideración que habitualmente hay que hacer ajustes a la dosis del opioide y la metoclopramida se asocia con depresión del sistema nervioso central y efectos extrapiramidales entre otros; adicionalmente, se pretende tratar por adelantado un efecto adverso que no se presenta en todos los pacientes y que su frecuencia es más bien baja y su tratamiento se debe individualizar. En consecuencia, la Sala considera que el uso simultáneo de los dos fármacos, cuando es necesario, requiere un manejo individualizado para cada principio activo.

Por tanto, el interesado debe justificar la racionalidad de la asociación propuesta según lo conceptuado en la presente Acta. Así mismo, la Sala considera que el interesado debe aportar estudios clínicos de calidad metodológica adecuada con la asociación propuesta a dosis fija versus el uso de los principios activos por separado a discreción del clínico responsable del tratamiento.

3.1.4.6 ECOSAN

Expediente : 20118551
Radicado : 2016159021 / 2017059034
Fecha : 28/04/2017
Interesado : Laboratorios Prana S.A.S

Composición: Cada cápsula contiene 500 mcg de Ácido Fólico + 5.000mcg de vitamina B6 (Piridoxina) + Carbonato de magnesio equivalente a 273.73mg de magnesio 949.000mg

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones: Según prescripción médica

Contraindicaciones: Ninguna conocida

Precauciones y advertencias: Ninguna conocida

Reacciones adversas: Ninguna conocida

Interacciones: Ninguna conocida

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo Etario: Según criterio medico

Condición de venta: Control especial

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la evaluación farmacológica para la nueva asociación, para el producto de la referencia.

Solicitud:

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017004881 emitido mediante Acta No. 03 de 2017, numeral 3.1.4.3 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 03 de 2017, numeral 3.1.4.3., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia puesto que para las indicaciones que el interesado reclama en los documentos allegados: “Medicamento para el tratamiento del cáncer caracterizado porque restaura el comportamiento normal de los tejidos, por la combinación en diferentes proporciones de Piridoxina, Ácido fólico y Magnesio Cloruro o Carbonato, en sus diferentes estados para su administración” y “...PIRIDOXINA para todos los procesos inflamatorios, los tumorales, benignos y malignos, los llamados inmunológicos y con más veras los neurológicos, entre los que se incluye por supuesto el dolor. Para cada tipo de patología se requiere una dosificación específica, pero sobre todo el esquema terapéutico, tiene que adaptarse a la clase de patología a tratar.”, el interesado anexa una descripción de aspectos fisicoquímicos y fisiológicos de la piridoxina y su uso en la pelagra, además de algunas disertaciones teóricas que no permiten realizar un balance riesgo beneficio favorable para el producto de la referencia.

Adicionalmente, la Sala considera que la información sigue refiriéndose a las características y propiedades de la piridoxina, sin mencionar la utilidad de la asociación que permita concluir favorablemente sobre la utilidad del producto en las indicaciones propuestas fundamentalmente tratamiento de cáncer.

Finalmente, la Sala indica que las indicaciones que propone el interesado “según prescripción médica” no es una indicación.

3.1.4.7 17-BETA ESTRADIOL + PROGESTERONA

Expediente : 20123329
Radicado : 2017019763 / 2017123271
Fecha : 29/08/2017
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 1mg de 17-beta estradiol + 100mg de progesterona

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

- Tratamiento de los síntomas presentes en la menopausia en mujeres no histerectomizadas
- Prevención de la hiperplasia endometrial en mujeres con útero intacto.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes.
- Hemorragia uterina anormal no diagnosticada.
- Diagnóstico o sospecha de cáncer de seno o neoplasia dependiente de estrógenos.
- Enfermedad tromboembólica venosa o embolia pulmonar activas o antecedente de estas condiciones.
- Enfermedad tromboembólica arterial (Evento cerebrovascular, ECV) o Infarto del Miocardio (IM) activa o reciente (menor o igual a un año previo).
- Enfermedad o disfunción hepática.
- Pacientes con sospecha o en estado de embarazo.

Advertencias y precauciones:

- El consumo de estrógenos, en este caso el estradiol, aumenta el riesgo de presentar cáncer de endometrio, por lo cual es pertinente hacer seguimiento cercano de las pacientes que consuman medicamentos que contengan este compuesto y que no hayan sido sometidas a histerectomía. Se deberá tomar biopsia del tejido, principalmente en mujeres con sangrado vaginal anormal. Se recomienda como método preventivo, la administración conjunta de un progestágeno que ayudará a disminuir el riesgo de presentar cáncer de endometrio, no obstante el uso de progestinas puede condicionar un mayor riesgo de presentar cáncer de seno.
- El uso de estrógenos en la endometriosis, conlleva a exacerbación de la misma, por lo cual es recomendable que se haga junto a un progestágeno.
- El estudio realizado por la WHI (Women's Health Initiative) demostró que la combinación de estrógenos y progesterona condicionaba mayor riesgo de presentar cáncer de seno versus el uso de solo estrógenos. La presentación de esta patología, a su vez, depende del tiempo de exposición de la paciente al medicamento, es decir, a mayor tiempo de consumo, mayor será el riesgo de desarrollar esta neoplasia.
- El sub estudio de WHI demostró que la combinación aumenta el riesgo de cáncer de ovario, con riesgo relativo (RR) de 1.58 (0.77-3.24), con intervalo de confianza (IC) del 95%, no obstante, este dato no fue estadísticamente significativo, por lo cual se requieren más estudios para corroborar estos resultados.
- El mismo estudio de la WHI, demostró que la combinación aumenta el riesgo cardiovascular (IM, ECV), la incidencia de cáncer de seno invasivo, de embolia pulmonar y trombosis venosa profunda, por lo que se deberá tener especial precaución en pacientes con factores de riesgo o alguna afección relacionada con las mencionadas.
- Con respecto a las enfermedades cardiovasculares, se deberá tener en consideración si una paciente cursa con enfermedades que afecten el sistema vascular (hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo, hipercolesterolemia, obesidad) y aquellas que afecten el sistema venoso (enfermedades tromboembólicas como trombosis venosa profunda/TVP, obesidad, LES).
- Se ha visto que mujeres posmenopáusicas en tratamiento con la combinación podrían desarrollar demencias con mayor facilidad.
- Con respecto a la vesícula biliar, existe un riesgo 2-4 veces superior de presentar enfermedad requirente de cirugía en mujeres posmenopáusicas recibiendo estrógenos.
- En pacientes con cáncer de seno y metástasis ósea puede inducir hipercalcemia severa. Si esto ocurre, suspender y tomar medidas para disminuir los niveles.

Trombosis de vasculatura retiniana se ha reportado en pacientes recibiendo estrógenos, por lo cual cualquier trastorno deberá ser estudiado y en

presencia de hallazgos deberá suspenderse el medicamento temporal o permanentemente según la gravedad del hallazgo.

- En pacientes con hipertrigliceridemia conocida se ha visto asociado a un mayor riesgo de aumento de los triglicéridos que podría complicarse en pancreatitis.
- Se deberá tener especial precaución en pacientes con insuficiencia hepática, pues el metabolismo del medicamento se verá alterado, afectando la eficacia clínica.
- Con el consumo de este medicamento, habrá un aumento de la globulina fijadora de tiroxina (TGB), condición que en pacientes con función normal se compensa fácilmente aumentando la producción de hormonas, pero en aquellos dependientes de terapia de reemplazo hormonal, es necesaria la modificación de la dosis y monitorización cercana.
- Existe la posibilidad de cierto grado de retención de líquidos, así que enfermedades asociadas a esta patología, como falla cardíaca o renal, requieren de especial atención cuando se les formule estrógenos.
- Existe el riesgo de exacerbación de ciertas condiciones: Asma, diabetes mellitus, epilepsia, migraña, LES, hemangiomas hepáticos.
- Es importante tener en cuenta que puede alterar ciertos parámetros al momento de realizar laboratorios: Tiempo de protrombina, Tiempo parcial de tromboplastina y de agregación plaquetaria acelerados; aumento en el número de factores de la coagulación II, VII, VIII, IX, X, XII, complejos VII-X, II-VII, y trombo globulina beta; disminución en la actividad de la antitrombina III; mayores niveles de fibrinógeno y plasminógeno. Aumento de la TBG. Otras proteínas fijadoras también pueden estar elevadas como CBG (globulina fijadora de corticoesteroides), SHBG (globulina fijadora de hormonas sexuales).
- Puede haber aumento de los niveles plasmáticos de HDL y triglicéridos, con disminución de los niveles de LDL.
- Se ha reportado alteración de la tolerancia a la glucosa.
- Puede inducir Test de metirapona reducido.
- En pacientes con insuficiencia renal no es recomendable su administración y en caso que sea imperativo su uso, se deberá realizar monitoreo cercano y estricto.
- Se debe suspender su uso 4-6 semanas previas en pacientes que vayan a ser sometidas a cirugías que aumenten el riesgo de trombo embolismo o durante periodos prolongados de inmovilización.
- El uso concomitante de estrógenos y progestinas, ha demostrado aumento de mamografías anormales que requieren evaluación complementaria.
- Si hay pérdida súbita parcial o completa de la visión, o proptosis súbita, diplopía o migraña, suspender el medicamento.

- Antes de iniciar el manejo con estos principios activos, es recomendable realizar examen físico que se enfoque en el seno y órganos pélvicos, como también prueba de Papanicolaou.
- Pacientes con depresión clínica deben ser cuidadosamente monitoreados y en caso de empeoramiento clínico, se deberá suspender el uso de progesterona.
- Existe el riesgo de presentar mareo transitorio, en tal caso deberán tener especial precaución mientras la conducción de vehículos o la operación de maquinaria

Reacciones adversas:

Sistema genitourinario:

- Cambios en los patrones de sangrado vaginal o presencia de hemorragia uterina anormal, manchados, dismenorrea.
- Aumento del tamaño de leiomioma uterino.
- Vaginitis (incluye candidiasis).
- Leucorrea.
- Cáncer de ovario, hiperplasia endometrial, cáncer endometrial.
- IVU.
- Resequedad vaginal.

Tejido mamario:

- Sensibilidad en los senos
- Aumento del tamaño
- Mastalgia
- Secreción en los pezones
- Galactorrea
- Cambios fibroquísticos
- Cáncer de seno

Cardiovascular:

- Trombosis venosa profunda y superficial
- Embolia pulmonar
- Tromboflebitis
- Infarto del miocardio
- ECV (evento cerebrovascular)
- Aumento de la presión arterial
- Angina pectoris
- Eretismo cardiaco

Gastrointestinal:

- Náuseas
- Vómito

- Dolor abdominal
- Distensión abdominal
- Ictericia colestásica
- Mayor incidencia de enfermedades de la vesícula biliar
- Pancreatitis
- Aumento de los hemangiomas hepáticos
- Constipación y dispepsia
- Rectorragia

Piel:

- Cloasma o melasma
- Eritema multiforme
- Eritema nodoso
- Erupción hemorrágica
- Pérdida de cabello
- Hirsutismo
- Prurito
- Rash
- Acné

Ojos:

- Trombosis de la vasculatura retiniana
- Pronunciamiento de la curvatura corneal
- Intolerancia a los lentes de contacto
- Trastornos visuales

Sistema Nervioso Central:

- Cefalea
- Migraña
- Mareo
- Somnolencia
- Depresión mental
- Corea
- Irritabilidad
- Cambios en el estado de ánimo
- Exacerbación de la epilepsia
- Demencia
- Trastornos del habla
- Dificultad para la concentración
- Hipertonía

Misceláneas:

- Cambios en el peso

- Menor tolerancia a los carbohidratos
- Empeoramiento de la porfiria
- Edema
- Artralgias
- Calambres en los miembros inferiores
- Cambios en la libido
- Urticaria
- Angioedema
- Reacción anafiláctica o anafilactoide
- Hipocalcemia
- Exacerbación de asma
- Aumento de los triglicéridos
- Trastornos respiratorios
- Fiebre
- Linfadenopatía

Interacciones: Los medicamentos metabolizados por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4), pueden afectar los niveles plasmáticos del estradiol y la progesterona:

Inductores: al aumentar el metabolismo de los principios activos, disminuyen sus concentraciones plasmáticas, es decir condicionan un menor efecto terapéutico. Incluso pueden provocar cambios en el perfil de la hemorragia uterina. Dentro de ellos se destacan:

- Preparaciones como Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)
- Fenobarbital
- Carbamazepina
- Rifampicina

Inhibidores: al disminuir el metabolismo de los principios activos, prevalecen altas concentraciones plasmáticas por más tiempo, por ende hay mayor riesgo de presentar reacciones adversas. Se destacan:

- Eritromicina
- Claritromicina
- Ketoconazol
- Itraconazol
- Ritonavir
- Jugo de toronja/pomelo

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario: Grupo etario: Mujeres en estado de menopausia.

Administración y Posología: La pauta de administración de 17-beta-estradiol 1 mg + Progesterona 100 mg vía oral es una tableta al día, preferiblemente antes de dormir. Se debe ingerir la tableta entera, no se debe masticar.

En caso de olvido de una dosis, se deberá tomar lo más pronto posible.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la respuesta al Auto No. 2017008955 emitido mediante Acta No. 10 de 2017, numeral 3.1.4.3 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación Farmacológica para la nueva asociación.
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 2017019763

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 10 de 2017, numeral 3.1.4.3., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar la evaluación farmacológica del producto de la referencia, dado que los estudios de eficacia de corta duración y sin comparador activo no permiten hacer una adecuada evaluación de la real utilidad y seguridad del preparado considerando las indicaciones solicitadas

3.1.4.8 FAMIDAL®

Expediente : 20125291
Radicado : 2017043697 / 2017133229
Fecha : 15/09/2017
Interesado : Grunenthal Colombiana S.A.
Fabricante : Laboratorios Andromaco S.A.

Composición: Cada ovulo vaginal contiene 150mg de Tinidazol + 100mg de Miconazol nitrato.

Forma farmacéutica: Óvulos vaginales

Indicaciones: Tratamiento local de infecciones urogenitales causadas por *Trichomonas vaginalis* y/o por *Cándida albicans*:

- Vulvovaginitis específicas (tricomoniasis, candidiasis)

- Vaginosis bacterianas (por Gardnerella o anaerobios)
- Vulvovaginitis mixtas
- Balanopostitis micótica

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los fármacos componentes o a excipientes del preparado

Precauciones y Advertencias: Precauciones en el uso y advertencias:

Debe discontinuarse el uso del preparado si durante el tratamiento se producen reacciones de sensibilización o irritación.

No interrumpir el tratamiento durante el período de menstruación.

No se ha establecido la seguridad de su empleo en pacientes diabéticas.

No se recomienda la aplicación de FAMIDAL® Óvulos en pacientes que porten diafragmas contraceptivos uterinos, ya que puede interactuar con aquellos confeccionados con cierta clase de látex.

No consumir bebidas alcohólicas durante el tratamiento

Interrumpir la lactancia durante el tratamiento

No usar en pacientes que portan contraceptivos

Riesgo de presentar eventos hemorrágicos si este medicamento se usa concomitante con warfarina.

Monitorizar los niveles de tiempo de protrombina (PT) a los pacientes en tratamiento con warfarina incluso hasta dos semanas después de haber suspendido el tratamiento con miconazol, ya que se han tenido reportes de casos de prolongación del PT durante ese periodo.

Reacciones adversas: Famidal Óvulos es muy bien tolerado en su aplicación vaginal.

En muy pocas pacientes se pueden presentar reacciones caracterizadas por ligera sensación de ardor. Cesa espontáneamente y no debe ser causa de interrupción del tratamiento.

Interacciones:

Interacciones medicamentosas:

Pueden ocurrir interacciones con los fármacos siguientes si se utilizan simultáneamente con Famidal®

Tanto el Miconazol como el Tinidazol administrados por vía sistémica pueden potenciar anticoagulantes del tipo antivitamina K y sulfamidas hipoglicémicas.

Si bien por la administración vaginal de dosis terapéuticas de estos fármacos las tasas sanguíneas de los mismos son unas 100 veces menores que el máximo alcanzado mediante administración sistémica, prácticamente cantidades no dosificables, es necesario tomar en cuenta esta posibilidad en el caso de mujeres tratadas con anticoagulantes del tipo antivitamina K o sulfamidas hipoglicemiantes.

Famidal® puede inhibir el metabolismo de los fármacos metabolizados por los sistemas enzimáticos CYP3A4 y CYP2C9. Esto puede causar un aumento y/ o prolongación de sus efectos, incluyendo efectos adversos.

Alcohol y Disulfiram: La ingesta de alcohol ético y el disulfiram es incompatible con el uso de Tinidazol ya que puede dar lugar a reacciones tales como náusea, vómito, dolor abdominal y eritema facial. El disulfiram, las bebidas alcohólicas y preparaciones que contengan etanol o propilenglicol como por ejemplo agenerasa (Amprenavir) deben ser evitadas al menos 7 días luego del tratamiento con Famidal.

La posible interacción de tinidazol con el alcohol puede producir reacciones tipo disulfiram. El metronidazol inhibe el metabolismo y aumenta el nivel sérico de la fenitoína y anticoagulantes orales, carbamacepina y ciclosporina. Aumenta la toxicidad del litio, el fluorouracilo y la cloroquina. Puede reducir la eficacia de los anticonceptivos orales.

Warfarina y otros anticoagulantes cumarínicos: Aumento del efecto anticoagulante potencial interacción entre Miconazol, el tinidazol y la warfarina ha sido bien establecida teniendo en cuenta que el Miconazol inhibe el CYP2C9 lo que resulta en una prolongación del tiempo de protrombina (PT). Puede ser necesario ajustar la dosis de los anticoagulantes orales durante la co-administración del Tinidazol hasta 8 días después de su interrupción

Informe a su médico si está tomando warfarina u otros anticoagulantes.

Los imidazoles antifúngicos han demostrado una inhibición significativa del citocromo P450, el Miconazol produce una fuerte inhibición CYP3A4 puede causar interacción significativa en la concentración de Rivaroxaban, un novedoso anticoagulante.

Cuando los siguientes medicamentos se co-administran con FAMIDAL®, deben usarse con precaución debido a un posible aumento o prolongación de la

respuesta terapéutica y/ o efectos adversos. Si fuera necesario, reducir su dosificación y, cuando corresponda, monitorizar los niveles plasmáticos:

Fármacos sujetos al metabolismo por CYP2C9:

- Anticoagulantes orales tal como warfarina
- Hipoglucemiantes orales tales como sulfonilureas
- Fenitoína.

Otras drogas sujetas al metabolismo por CYP3A4:

- Inhibidores de proteasas del VIH tales como saquinavir.
- Ciertos agentes antineoplásicos tales como los alcaloides de la vinca, busulfan y docetaxel.
- Ciertos bloqueadores del canal de calcio tales como dihidropiridinas y verapamilo.
- Ciertos agentes inmunosupresores: ciclosporina, tacrolimus, sirolimus (rapamicina).
- Otros: alfentanil, alprazolam, brotizolam, buspirona, carbamacepina, cilostazol, disopiramida, ebastina, metilprednisolona, midazolam IV, reboxetina, rifabutina, sildenafil, y trimetrexato.
- Sustratos que se conocen que prolongan el intervalo QT: Astemizol y terfenadina
- Inhibidores de la HMG-CoA reductasa
- Alcaloides ergotaminicos

Se ha observado interferencia con las concentraciones sanguíneas de las enzimas hepáticas, la glucosa (método de la hexoquinasa), la teofilina y la procainamida.

Atorvastatina: Interacción moderada, esta combinación puede de manera significativa aumentar los niveles sanguíneos de atorvastatina en casos raros, esto puede conllevar a aumentar el riesgo de eventos adversos como daño hepático y a aumentar los riesgos de una rara pero sería condición conocida como Rabdomiólisis, por esto es importante monitorear a los pacientes que consumen esta combinación

Litio: El metronidazol eleva los niveles séricos de litio. No se sabe si el tinidazol comparte esta propiedad con el metronidazol, pero se debe considerar a la determinación de los niveles de litio sérico y de creatinina durante el tratamiento simultáneo de tinidazol para detectar una potencial intoxicación por litio.

Por otra parte, la administración simultánea de fármacos que inhiben la actividad de las enzimas hepáticas microsomales, es decir, inhibidores de la CYP3A4 como

ketoconazol, y cimetidina puede prolongar la semi-vida y reducir el aclaramiento plasmático de tinidazol. Barbitúricos y corticoides aumentan el metabolismo hepático.

Hidroxycloroquina: En cuanto a Tinidazol al ser utilizado con Hidroxycloroquina se puede incrementar el riesgo de daño nervioso, con potenciales efectos adversos de ambas medicaciones, en este caso se deben monitorear tempranamente estas combinaciones de medicamentos o decidir si lo mejor sería cambiar alguna de estas.

Las tetraciclinas pueden inhibir los efectos de los nitroimidazoles en general.

Vía de administración: Vaginal

Dosificación y Grupo etario: Aplicar profundamente en la vagina 1 óvulo una vez al día, antes de acostarse, durante 10 días seguidos.

En el tratamiento de Tricomoniasis urogenital de la mujer, los óvulos pueden emplearse asociados al tratamiento por vía oral con Tinidazol comprimidos. Esto previene posible superinfección por monilias

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017010567 emitido mediante Acta No. 14 de 2017, numeral 3.1.4.1., con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica nueva asociación
- Inserto versión 2.0 del 14/09/2017
- Información para prescribir versión 2.0 del 14/09/2017

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 14 de 2017, numeral 3.1.4.1., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica del producto de la referencia, con la siguiente información:

Indicaciones:

Tratamiento local de infecciones urogenitales causadas por Trichomonas vaginalis y/o por Cándida albicans:

- Vulvovaginitis específicas (tricomoniasis, candidiasis)
- Vaginositis bacterianas (por Gardnerella o anaerobios)
- Vulvovaginitis mixtas

- Balanopostitis micótica

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los fármacos componentes o a excipientes del preparado.

Precauciones y Advertencias:

Debe discontinuarse el uso del preparado si durante el tratamiento se producen reacciones de sensibilización o irritación.

No interrumpir el tratamiento durante el período de menstruación.

No se ha establecido la seguridad de su empleo en pacientes diabéticas.

No se recomienda la aplicación de FAMIDAL® Óvulos en pacientes que porten diafragmas contraceptivos uterinos, ya que puede interactuar con aquellos confeccionados con cierta clase de látex.

No consumir bebidas alcohólicas durante el tratamiento

Interrumpir la lactancia durante el tratamiento

No usar en pacientes que portan contraceptivos

Riesgo de presentar eventos hemorrágicos si este medicamento se usa concomitante con warfarina.

Monitorizar los niveles de tiempo de protrombina (PT) a los pacientes en tratamiento con warfarina incluso hasta dos semanas después de haber suspendido el tratamiento con miconazol, ya que se han tenido reportes de casos de prolongación del PT durante ese periodo.

Reacciones adversas:

Famidal Óvulos es muy bien tolerado en su aplicación vaginal.

En muy pocas pacientes se pueden presentar reacciones caracterizadas por ligera sensación de ardor. Cesa espontáneamente y no debe ser causa de interrupción del tratamiento.

Interacciones:

Interacciones medicamentosas:

Pueden ocurrir interacciones con los fármacos siguientes si se utilizan simultáneamente con Famidal®

Tanto el Miconazol como el Tinidazol administrados por vía sistémica pueden potenciar anticoagulantes del tipo antivitamina K y sulfamidas hipoglicémicas.

Si bien por la administración vaginal de dosis terapéuticas de estos fármacos las tasas sanguíneas de los mismos son unas 100 veces menores,

que el máximo alcanzado mediante administración sistémica, prácticamente cantidades no dosificables, es necesario tomar en cuenta esta posibilidad en el caso de mujeres tratadas con anticoagulantes del tipo antivitaminas K o sulfamidas hipoglicemiantes.

Famidal® puede inhibir el metabolismo de los fármacos metabolizados por los sistemas enzimáticos CYP3A4 y CYP2C9. Esto puede causar un aumento y/ o prolongación de sus efectos, incluyendo efectos adversos.

Alcohol y Disulfiram: La ingesta de alcohol etílico y el disulfiram es incompatible con el uso de Tinidazol ya que puede dar lugar a reacciones tales como náusea, vómito, dolor abdominal y eritema facial. El disulfiram, las bebidas alcohólicas y preparaciones que contengan etanol o propilenglicol como por ejemplo agenerasa (Amprenavir) deben ser evitadas al menos 7 días luego del tratamiento con Famidal.

La posible interacción de tinidazol con el alcohol puede producir reacciones tipo disulfiram. El metronidazol inhibe el metabolismo y aumenta el nivel sérico de la fenitoína y anticoagulantes orales, carbamacepina y ciclosporina. Aumenta la toxicidad del litio, el fluorouracilo y la cloroquina. Puede reducir la eficacia de los anticonceptivos orales.

Warfarina y otros anticoagulantes cumarínicos: Aumento del efecto anticoagulante potencial interacción entre Miconazol, el tinidazol y la warfarina ha sido bien establecida teniendo en cuenta que el Miconazol inhibe el CYP2C9 lo que resulta en una prolongación del tiempo de protrombina (PT). Puede ser necesario ajustar la dosis de los anticoagulantes orales durante la co-administración del Tinidazol hasta 8 días después de su interrupción

Informe a su médico si está tomando warfarina u otros anticoagulantes.

Los imidazoles antifúngicos han demostrado una inhibición significativa del citocromo P450, el Miconazol produce una fuerte inhibición CYP3A4 puede causar interacción significativa en la concentración de Rivaroxaban, un novedoso anticoagulante.

Cuando los siguientes medicamentos se co-administran con **FAMIDAL®**, deben usarse con precaución debido a un posible aumento o prolongación de la respuesta terapéutica y/ o efectos adversos. Si fuera necesario, reducir su dosificación y, cuando corresponda, monitorizar los niveles plasmáticos:

Fármacos sujetos al metabolismo por CYP2C9:

- Anticoagulantes orales tal como warfarina
- Hipoglucemiantes orales tales como sulfonilureas
- Fenitoína.

Otras drogas sujetas al metabolismo por CYP3A4:

- Inhibidores de proteasas del VIH tales como saquinavir.
- Ciertos agentes antineoplásicos tales como los alcaloides de la vinca, busulfan y docetaxel.
- Ciertos bloqueadores del canal de calcio tales como dihidropiridinas y verapamilo.
- Ciertos agentes inmunosupresores: ciclosporina, tacrolimus, sirolimus (rapamicina).
- Otros: alfentanil, alprazolam, brotizolam, buspirona, carbamacepina, cilostazol, disopiramida, ebastina, metilprednisolona, midazolam IV, reboxetina, rifabutina, sildenafil, y trimetrexato.
- Sustratos que se conocen que prolongan el intervalo QT: Astemizol y terfenadina
- Inhibidores de la HMG-CoA reductasa
- Alcaloides ergotamínicos

Se ha observado interferencia con las concentraciones sanguíneas de las enzimas hepáticas, la glucosa (método de la hexoquinasa), la teofilina y la procainamida.

Atorvastatina : Interacción moderada, esta combinación puede de manera significativa aumentar los niveles sanguíneos de atorvastatina en casos raros, esto puede conllevar a aumentar el riesgo de eventos adversos como daño hepático y a aumentar los riesgos de una rara pero sería condición conocida como Rabdomiólisis, por esto es importante monitorear a los pacientes que consumen esta combinación

Litio: El metronidazol eleva los niveles séricos de litio. No se sabe si el tinidazol comparte esta propiedad con el metronidazol, pero se debe considerar a la determinación de los niveles de litio sérico y de creatinina durante el tratamiento simultáneo de tinidazol para detectar una potencial intoxicación por litio.

Por otra parte, la administración simultánea de fármacos que inhiben la actividad de las enzimas hepáticas microsomales, es decir, inhibidores de la CYP3A4 como ketoconazol, y cimetidina puede prolongar la semi-vida y

reducir el aclaramiento plasmático de tinidazol. Barbitúricos y corticoides aumentan el metabolismo hepático.

Hidroxiclорокина: En cuanto a Tinidazol al ser utilizado con Hidroxiclорокина se puede incrementar el riesgo de daño nervioso, con potenciales efectos adversos de ambas medicaciones, en este caso se deben monitorear tempranamente estas combinaciones de medicamentos o decidir si lo mejor sería cambiar alguna de estas.

Las tetraciclinas pueden inhibir los efectos de los nitroimidazoles en general.

Dosificación y grupo etario:

Aplicar profundamente en la vagina 1 óvulo una vez al día, antes de acostarse, durante 10 días seguidos.

En el tratamiento de Tricomonomiasis urogenital de la mujer, los óvulos pueden emplearse asociados al tratamiento por vía oral con Tinidazol comprimidos. Esto previene posible superinfección por monilias.

Vía de administración: Vaginal

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 13.3.2.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 2.0 del 14/09/2017 y la información para prescribir versión 2.0 del 14/09/2017.

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.

3.1.5 EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA FORMA FARMACÉUTICA

3.1.5.1 CLOTRIMAZOL 1%, NEOMICINA 0.5%, DEXAMETASONA 0.04%

Expediente : 20132270

Radicado : 2017118874

Fecha : 18/06/2017

Interesado : Laboratorios Rety De Colombia S.A.S.

Composición: Cada 100g contiene 0.92g de Clotrimazol + 0.5333g de Neomicina sulfato + 0.0407g de Dexametasona Acetato

Forma farmacéutica: Espuma en aerosol

Indicaciones: Dermatitis causada por gérmenes sensibles al Clotrimazol y a la Neomicina, como: dermatitis que cursan con infección bacteriana secundaria, dermatitis complicadas por infecciones causadas por dermatofitos, levadura, mohos y otros hongos, eczemas de diversas etiologías, tanto primarios como complicados de infección bacteriana y/o micótica secundaria.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes de la fórmula, afecciones tuberculosas o virales de la piel. No debe utilizarse concomitante con cubierta oclusiva en pacientes con eczema atópico.

Precauciones y advertencias: Precauciones: No utilice otros productos para la piel sobre la zona afectada sin consultar a su médico. Se recomienda evitar vendajes oclusivos no transpirables, ya que favorecen la absorción sistémica.

Debe suspender el tratamiento si aparecen reacciones indicativas de hipersensibilidad o irritación, durante el embarazo, particularmente en el primer trimestre, así como durante la lactancia, utilizar por periodos cortos y no en superficies amplias; se aconseja no utilizar pañales desechables o calzoncitos de plásticos durante el tratamiento, ya que puede actuar como cubiertas oclusivas, no se debe utilizar concomitantemente con cubierta oclusiva en pacientes con eczema atópico. No aplicar en los ojos.

Advertencias: Solo para uso externo. Evitar el contacto con los ojos y membranas mucosas.

Reacciones adversas: Ocasionalmente se pueden presentar reacciones de hipersensibilidad, irritación, acné, hipertrichosis. Atrofia dérmica y estrías.

Clotrimazol: las reacciones locales por el uso de Clotrimazol incluyen irritación y sensación de quemazón puede ocurrir en pacientes con tratamiento tópico, dermatitis alérgica por contacto.

Neomicina puede causar reacciones de hipersensibilidad, tales como rash, prurito y en algunos casos fiebre y anafilaxis, durante el tratamiento local con Neomicina puede estar asociado al uso combinado con corticoesteroides. Puede ocurrir sensibilidad cruzada con otros Aminoglucosidos.

Dexametasona tiene bajo efecto o no tiene efecto en la retención de sodio y de agua, cuando es aplicado en áreas largas, cuando la piel esta lastimada, o con **vendas oclusivas**

Interacciones:

No hay estudios de interacciones con otros medicamentos hasta la fecha.

Vía de administración: Tópica

Dosificación y Grupo etario: Se aplica dos veces al día regionalmente, según criterio médico.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud:

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica para el producto de la referencia.

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

Composición: Cada 100g contiene 0.92g de Clotrimazol + 0.5333g de Neomicina sulfato + 0.0407g de Dexametasona Acetato

Forma farmacéutica: Espuma en aerosol

Indicaciones: Dermatitis causada por gérmenes sensibles al Clotrimazol y a la Neomicina, como: dermatitis que cursan con infección bacteriana secundaria, dermatitis complicadas por infecciones causadas por dermatofitos, levadura, mohos y otros hongos, eczemas de diversas etiologías, tanto primarios como complicados de infección bacteriana y/o micótica secundaria.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes de la fórmula, afecciones tuberculosas o virales de la piel. No debe utilizarse concomitante con cubierta oclusiva en pacientes con eczema atómico.

Precauciones y advertencias:

Precauciones: No utilice otros productos para la piel sobre la zona afectada sin consultar a su médico. Se recomienda evitar vendajes oclusivos no transpirables, ya que favorecen la absorción sistémica.

Debe suspender el tratamiento si aparecen reacciones indicativas de hipersensibilidad o irritación, durante el embarazo, particularmente en el primer trimestre, así como durante la lactancia, utilizar por periodos cortos y no en superficies amplias; se aconseja no utilizar pañales desechables o calzoncitos de plásticos durante el tratamiento, ya que puede actuar como cubiertas oclusivas, no se debe utilizar concomitantemente con cubierta oclusiva en pacientes con eccema atópico. No aplicar en los ojos.

Debe administrarse con precaución en la población pediátrica, debido al mayor riesgo de reacciones adversas asociadas a la absorción de dexametasona.

Advertencias: Solo para uso externo. Evitar el contacto con los ojos y membranas mucosas.

Reacciones adversas: Ocasionalmente se pueden presentar reacciones de hipersensibilidad, irritación, acné, hipertrichosis. Atrofia dérmica y estrías. Clotrimazol: las reacciones locales por el uso de Clotrimazol incluyen irritación y sensación de quemazón puede ocurrir en pacientes con tratamiento tópico, dermatitis alérgica por contacto.

Neomicina puede causar reacciones de hipersensibilidad, tales como rash, prurito y en algunos casos fiebre y anafilaxis, durante el tratamiento local con Neomicina puede estar asociado al uso combinado con corticoesteroides. Puede ocurrir sensibilidad cruzada con otros Aminoglucosidos.

Dexametasona tiene bajo efecto o no tiene efecto en la retención de sodio y de agua, cuando es aplicado en áreas largas, cuando la piel esta lastimada, o con vendas oclusivas

Interacciones:

No hay estudios de interacciones con otros medicamentos hasta la fecha.

Vía de administración: Tópica

Dosificación y Grupo etario: Se aplica dos veces al día regionalmente, según criterio médico.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 13.1.3.0.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.

3.1.5.2 RUPAFIN

Expediente : 20123806
Radicado : 2017025050 / 2017128020
Fecha : 06/09/2017
Interesado : BCN Medical S.A

Composición: Cada 100 mL de Rupatadina Solución Oral contiene 100 mg de Rupatadina equivalente a 128 mg de Rupatadina Fumarato.

Forma farmacéutica: Solución Oral

Indicaciones: Rupatadina 1 mg/mL solución oral está indicada para el tratamiento sintomático de la rinitis alérgica (incluida la rinitis alérgica persistente) y la urticaria en niños de 2 a 11 años.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a rupatadina o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias: No se ha establecido la seguridad de rupatadina solución oral en niños menores de 2 años.

Debe evitarse la combinación de rupatadina con inhibidores potentes del CYP3A4 y debe administrarse con precaución con inhibidores moderados del CYP3A4.

Puede requerirse el ajuste de la dosis de sustratos susceptibles del CYP3A4 (por ejemplo, simvastatina, lovastatina) y sustratos del CYP3A4 con estrecho índice terapéutico (por ejemplo ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, everolimus, cisaprida), ya que rupatadina puede incrementar las concentraciones plasmáticas de estos fármacos.

No se recomienda la administración de rupatadina con zumo de pomelo.

La seguridad cardíaca de rupatadina 10 mg comprimidos se evaluó en un estudio sobre el intervalo QT/QTc en adultos. Dosis de hasta 10 veces la dosis terapéutica de rupatadina no produjeron ningún efecto negativo en el ECG y por lo tanto no se

esperan alteraciones cardíacas. Sin embargo, rupatadina debe utilizarse con precaución en pacientes con prolongación del intervalo QT, hipocaliemia, así como

en pacientes con condiciones pro-arrítmicas tales como bradicardia clínicamente relevante o isquemia miocárdica aguda.

Un aumento de la creatina fosfoquinasa, alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa así como alteraciones de las pruebas de función hepática son reacciones adversas poco frecuentes notificadas con rupatadina 10 mg comprimidos en adultos.

Este medicamento contiene sacarosa. Puede producir caries en los dientes. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene parahidroxibenzoato de metilo, puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

Reacciones adversas:

En los estudios clínicos llevados a cabo de 147 sujetos expuestos a rupatadina solución oral 2,5 mg, 102 (69%) presentaron al menos un evento adverso, 159 sujetos expuestos a rupatadina solución oral 5 mg, 130 (82%) presentaron al menos un evento adverso, y de 249 sujetos expuestos a placebo, 159 (64%) presentaron al menos un evento adverso.

Frecuentes > 1%	
Clasificación órgano / sistema	
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza
	Somnolencia
Desórdenes gastrointestinales	Estreñimiento
	Dolor abdominal
	Dolor abdominal superior
Laboratorio clínico	Aumento de la fosfatasa alcalina sangre

Clasificación órgano / sistema	
Infecciones e infestaciones	Influenza
	Nasopharyngitis
	Infección del tracto respiratorio superior
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Eosinofilia
	Neutropenia
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad
Metabolismo y trastornos de la nutrición	Disminución del apetito
Trastornos del sistema nervioso	Mareo
	Somnolencia
Trastornos oculares	Dolor de ojo
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Congestión nasal
Desórdenes gastrointestinales	Estreñimiento
	Náusea
	Dolor abdominal
	Dolor abdominal superior
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eczema
	Sudores nocturnos
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga
Laboratorio clínico	Alanina aminotransferasa aumentada

	Urea en sangre aumentada
	Fosfatasa alcalina en sangre aumentada

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción en niños con rupatadina solución oral.

Los estudios de interacción se han realizado en adultos y adolescentes (mayores de 12 años) con rupatadina 10 mg comprimidos.

Efectos de otros fármacos sobre rupatadina

La administración concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, itraconazol, ketoconazol, voriconazol, posaconazol, inhibidores de la proteasa HIV, claritromicina, nefazodona) debe ser evitada y la administración concomitante con inhibidores moderados del CYP3A4 (eritromicina, fluconazol, diltiazem) debe ser utilizada con precaución.

La administración concomitante de 20 mg de rupatadina y ketoconazol o eritromicina aumenta 10 veces y 2-3 veces respectivamente la exposición sistémica a rupatadina. Estas modificaciones no se acompañaron de efectos en el intervalo QT ni se asociaron con un aumento de las reacciones adversas en comparación con los fármacos administrados por separado.

Interacción con zumo de pomelo: La administración concomitante con zumo de pomelo aumentó 3,5 veces la exposición sistémica a rupatadina 10 mg comprimidos. Este efecto ocurre debido a que el zumo de pomelo tiene uno o más componentes que inhiben el CYP3A4 y que pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de los fármacos metabolizados a través del CYP3A4, como la rupatadina. Además, el zumo de pomelo puede afectar el sistema de transporte gastrointestinal de los fármacos, como la glicoproteína-P. No debe tomarse conjuntamente zumo de pomelo con rupatadina.

Efectos de rupatadina sobre otros fármacos

Se debe tener precaución cuando rupatadina se administra concomitantemente con otros fármacos metabolizados con una estrecha ventana terapéutica puesto que el conocimiento del efecto de rupatadina sobre otros fármacos es limitado.

Interacción con alcohol: La administración concomitante de alcohol y rupatadina 10 mg comprimidos produjo efectos marginales en algunos test de la función psicomotora que no fueron significativamente distintos a los efectos producidos por la ingesta única de alcohol. Con una dosis de 20 mg de rupatadina se observó un incremento de los efectos producidos por el alcohol.

Interacciones con otros depresores del Sistema Nervioso Central (SNC): Como ocurre con otros antihistamínicos, no puede excluirse la interacción con fármacos depresores del Sistema Nervioso Central.

Interacción con estatinas: Se han notificado excepcionalmente aumentos asintomáticos de CPK con rupatadina en ensayos clínicos. El riesgo de interacción con estatinas, algunas de las cuales se metabolizan también por el citocromo P450 isoenzima CYP3A4, es desconocido. Por tanto, rupatadina debe utilizarse con precaución cuando se administre conjuntamente con estatinas.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:
Grupo Etario: Niños de 2-11 años

Dosificación:

Rinitis alérgica: La dosis de rupatadina solución oral 1 mg /ml deberá ser calculada teniendo en cuenta el peso del niño como sigue:

- Niños entre 10 - 25 kg, 2.5 ml de Rupatadina Solución oral (2.5 mg de rupatadina) 1 vez al día.
- Niños > 25 kg, 5 ml de Rupatadina Solución oral (5 mg de rupatadina) 1 vez al día.

Urticaria: La dosis de rupatadina solución oral 1 mg /ml deberá ser calculada teniendo en cuenta el peso del niño como sigue:

- Niños entre 10 - 25 kg, 2.5 ml de Rupatadina Solución oral (2.5 mg de rupatadina) 1 vez al día.
- Niños > 25 kg, 5 ml de Rupatadina Solución oral (5 mg de rupatadina) 1 vez al día.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017009418 emitido mediante Acta No. 12 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. 12 de 2017, numeral 3.1.5.1., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información y no como aparece en el Acta mencionada:

Indicaciones: Rupatadina 1 mg/mL solución oral está indicada para el tratamiento sintomático de la rinitis alérgica

Tratamiento sintomático de la urticaria espontánea en niños de 2 a 11 años.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a rupatadina o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias: No se ha establecido la seguridad de rupatadina solución oral en niños menores de 2 años.

Debe evitarse la combinación de rupatadina con inhibidores potentes del CYP3A4 y debe administrarse con precaución con inhibidores moderados del CYP3A4.

Puede requerirse el ajuste de la dosis de sustratos susceptibles del CYP3A4 (por ejemplo, simvastatina, lovastatina) y sustratos del CYP3A4 con estrecho índice terapéutico (por ejemplo ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, everolimus, cisaprida), ya que rupatadina puede incrementar las concentraciones plasmáticas de estos fármacos.

No se recomienda la administración de rupatadina con zumo de pomelo.

La seguridad cardíaca de rupatadina 10 mg comprimidos se evaluó en un estudio sobre el intervalo QT/QTc en adultos. Dosis de hasta 10 veces la dosis terapéutica de rupatadina no produjeron ningún efecto negativo en el ECG y por lo tanto no se esperan alteraciones cardíacas. Sin embargo, rupatadina debe utilizarse con precaución en pacientes con prolongación del intervalo QT, hipocalcemia, así como en pacientes con condiciones pro-

arrítmicas tales como bradicardia clínicamente relevante o isquemia miocárdica aguda.

Un aumento de la creatina fosfoquinasa, alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa así como alteraciones de las pruebas de función hepática son reacciones adversas poco frecuentes notificadas con rupatadina 10 mg comprimidos en adultos.

Este medicamento contiene sacarosa. Puede producir caries en los dientes. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene parahidroxibenzoato de metilo, puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

Reacciones adversas:

En los estudios clínicos llevados a cabo de 147 sujetos expuestos a rupatadina solución oral 2,5 mg, 102 (69%) presentaron al menos un evento adverso, 159 sujetos expuestos a rupatadina solución oral 5 mg, 130 (82%) presentaron al menos un evento adverso, y de 249 sujetos expuestos a placebo, 159 (64%) presentaron al menos un evento adverso.

Frecuentes > 1%	
Clasificación órgano / sistema	
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza
	Somnolencia
Desórdenes gastrointestinales	Estreñimiento
	Dolor abdominal
	Dolor abdominal superior
Laboratorio clínico	Aumento de la fosfatasa alcalina sangre

Poco frecuentes < 1%

Clasificación órgano / sistema	
Infecciones e infestaciones	Influenza
	Nasopharyngitis
	Infección del tracto respiratorio superior
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Eosinofilia
	Neutropenia
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad
Metabolismo y trastornos de la nutrición	Disminución del apetito
Trastornos del sistema nervioso	Mareo
	Somnolencia
Trastornos oculares	Dolor de ojo
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Congestión nasal
Desórdenes gastrointestinales	Estreñimiento
	Náusea
	Dolor abdominal
	Dolor abdominal superior
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eczema
	Sudores nocturnos
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga
Laboratorio clínico	Alanina aminotransferasa aumentada
	Urea en sangre aumentada

	Fosfatasa alcalina en sangre aumentada
--	--

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción en niños con rupatadina solución oral.

Los estudios de interacción se han realizado en adultos y adolescentes (mayores de 12 años) con rupatadina 10 mg comprimidos.

Efectos de otros fármacos sobre rupatadina

La administración concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, itraconazol, ketoconazol, voriconazol, posaconazol, inhibidores de la proteasa HIV, claritromicina, nefazodona) debe ser evitada y la administración concomitante con inhibidores moderados del CYP3A4 (eritromicina, fluconazol, diltiazem) debe ser utilizada con precaución.

La administración concomitante de 20 mg de rupatadina y ketoconazol o eritromicina aumenta 10 veces y 2-3 veces respectivamente la exposición sistémica a rupatadina. Estas modificaciones no se acompañaron de efectos en el intervalo QT ni se asociaron con un aumento de las reacciones adversas en comparación con los fármacos administrados por separado.

Interacción con zumo de pomelo: La administración concomitante con zumo de pomelo aumentó 3,5 veces la exposición sistémica a rupatadina 10 mg comprimidos. Este efecto ocurre debido a que el zumo de pomelo tiene uno o más componentes que inhiben el CYP3A4 y que pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de los fármacos metabolizados a través del CYP3A4, como la rupatadina. Además, el zumo de pomelo puede afectar el sistema de transporte gastrointestinal de los fármacos, como la glicoproteína-P. No debe tomarse conjuntamente zumo de pomelo con rupatadina.

Efectos de rupatadina sobre otros fármacos

Se debe tener precaución cuando rupatadina se administra concomitantemente con otros fármacos metabolizados con una estrecha ventana terapéutica puesto que el conocimiento del efecto de rupatadina sobre otros fármacos es limitado.

Interacción con alcohol: La administración concomitante de alcohol y rupatadina 10 mg comprimidos produjo efectos marginales en algunos test de la función psicomotora que no fueron significativamente distintos a los efectos producidos por la ingesta única de alcohol. Con una dosis de 20 mg de rupatadina se observó un incremento de los efectos producidos por el alcohol.

Interacciones con otros depresores del Sistema Nervioso Central (SNC): Como ocurre con otros antihistamínicos, no puede excluirse la interacción con fármacos depresores del Sistema Nervioso Central.

Interacción con estatinas: Se han notificado excepcionalmente aumentos asintomáticos de CPK con rupatadina en ensayos clínicos. El riesgo de interacción con estatinas, algunas de las cuales se metabolizan también por el citocromo P450 isoenzima CYP3A4, es desconocido. Por tanto, rupatadina debe utilizarse con precaución cuando se administre conjuntamente con estatinas.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Grupo Etario: Niños de 2-11 años

Dosificación:

Rinitis alérgica: La dosis de rupatadina solución oral 1 mg /ml deberá ser calculada teniendo en cuenta el peso del niño como sigue:

- Niños entre 10 - 25 kg, 2.5 ml de Rupatadina Solución oral (2.5 mg de rupatadina) 1 vez al día.
- Niños > 25 kg, 5 ml de Rupatadina Solución oral (5 mg de rupatadina) 1 vez al día.

Urticaria: La dosis de rupatadina solución oral 1 mg /ml deberá ser calculada teniendo en cuenta el peso del niño como sigue:

- Niños entre 10 - 25 kg, 2.5 ml de Rupatadina Solución oral (2.5 mg de rupatadina) 1 vez al día.
- Niños > 25 kg, 5 ml de Rupatadina Solución oral (5 mg de rupatadina) 1 vez al día.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma farmacológica: 3.0.0.0.N10

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

3.1.5.3. 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 el cual 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 embrionofetal. 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 mofetilo 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 mofetilo 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 mofetilo. Dado que el micofenolato de mofetilo 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 mofetilo 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 mofetilo 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 mofetilo 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 mofetilo puede ser utilizado en pacientes con trasplante cardíaco o hepático con insuficiencia renal crónica grave si los beneficios potenciales superan los riesgos potenciales. En pacientes con la función renal retardada del injerto después del trasplante, la media de AUC del MPA 0-12 h fue comparable, pero AUC del MPAG 0-12 h fue de 2 veces a 3 veces mayor, en comparación con la observada en pacientes de post trasplante sin función renal del injerto retardada. En los tres estudios controlados de prevención del rechazo renal, hubo 298 de 1483 pacientes (20%) con función retardada del injerto.

Aunque los pacientes con función retardada del injerto tienen una mayor incidencia de ciertos eventos adversos (anemia, trombocitopenia, hiperpotasemia) que los pacientes sin retraso funcional del injerto, estos eventos no fueron más frecuentes en los pacientes que recibían micofenolato de mofetilo que en los que recibían azatioprina o placebo. No se recomienda el ajuste de la dosis para estos pacientes; sin embargo, deben ser observados cuidadosamente.

Infecciones en Pacientes con Trasplante Cardíaco:

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

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

Reacciones adversas:

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

Micofenolato de mofetilo oral:

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

Geriatría:

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

Los datos de seguridad son resumidos abajo para todas las pruebas controladas en pacientes de trasplante renal (2 pruebas), cardíaco (1 prueba, y hepático (1 prueba).

Aproximadamente 53% de los pacientes renales, 65% de los pacientes cardíacos, y 48% de los pacientes hepáticos han sido tratados por más de un año.

Interacciones:

Los estudios de interacción de otros medicamentos con el micofenolato de mofetilo se han adelantado con aciclovir, antiácidos, colestiramina, ciclosporina, ganciclovir, contraceptivos orales, sevelamer, trimetoprima/sulfametoxazol, 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 coadministren a pacientes que estén siendo tratados con micofenolato de mofetilo.

Colestiramina:

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

Ciclosporina:

La farmacocinética de la ciclosporina (Sandimmune®), en dosis de 275 a 415 mg/día no fue afectada por dosis única o múltiples de 1.5 g dos veces al día de micofenolato de mofetilo en 10 pacientes estables de trasplante renal. La AUC (0-12h) media (±SD) y el C_{max} de la ciclosporina luego de 14 días de múltiples dosis de micofenolato de mofetilo fue 3290 (±822) ngh/ml y 753 (±161) ng/ml, respectivamente, comparado con 3245 (±1088) ngh/ml y 700 (±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 (MRP2) en el tracto biliar, previniendo por lo tanto la excreción del MPAG a la bilis, lo que ocasionaría la recirculación enterohepática.

del MPA. Esta información debe tomarse en consideración cuando el MMF es usado sin la ciclosporina.

Ganciclovir:

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

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

Contraceptivos orales:

Un estudio de coadministración de micofenolato de mofetilo (1 g dos veces al día) y contraceptivos orales combinados que contuvieran etinilestradiol (0.02 mg a 0.04 mg) y levonorgestrel (0.05 mg a 0.20 mg), desogestrel (0.15 mg) o gestodeno (0.05 mg a 0.10 mg) fue conducido en 18 mujeres con soriasis a lo largo de 3 ciclos menstruales consecutivos. El AUC (0-24h) promedio fue similar para el etinilestradiol y el 3-keto desogestrel; sin embargo, el AUC(0-24h) promedio de levonorgestrel decreció significativamente en alrededor de 15%. Existió una gran variabilidad entre pacientes (%CV en el rango de 60% a 70%) en los datos, especialmente para el etinilestradiol. Los niveles séricos promedio de LH, FSH y progesterona no fueron afectados significativamente. El micofenolato de mofetilo puede no tener ninguna influencia en la acción supresora de la ovulación de los contraceptivos orales estudiados. Se recomienda coadministrar micofenolato de mofetilo con contraceptivos hormonales (eg, píldora de control de maternidad, parche transdérmico, anillo vaginal, inyección, e implante) con cuidado y usar métodos contraceptivos de barrera adicionalmente.

Sevelamer:

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

puedan darse 2 horas después del consumo del micofenolato de mofetilo para minimizar el impacto en la absorción de MPA.

Trimetoprima/sulfametoxazol:

Después de la administración de una dosis única de micofenolato de mofetilo (1.5 g) a 12 pacientes hombres voluntarios sanos en el día 8 de una serie de 10 días de 160 mg de Trimetoprima/ 800 mg de sulfametoxazol, administrados dos veces al día, no se encontró efecto en la biodisponibilidad del MPA. El AUC medio ($\pm$ SD) y el Cmax del MPA luego de la administración concomitante fueron 75.2 ($\pm$ 19.8) μ gh/ml y 34.0 ($\pm$ 6.6) μ g/ml, respectivamente, comparado con 79.2 ($\pm$ 27.9) μ gh/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) μ g·h/ml y 42.7 ($\pm$ 23) μ g·h/ml, respectivamente, en comparación con 56.2 ($\pm$ 24) μ g·h/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

demonstraron un mejor perfil de seguridad total que los pacientes que recibieron 3 g/día de micofenolato de mofetilo.

Pediátricos (3 meses a 18 años de edad):

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

Trasplante Cardíaco:

Adultos

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

Trasplante Hepático:

Adultos:

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

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

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

Pacientes con insuficiencia hepática:

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

Geriátricos:

La dosis oral recomendada de 1 g dos veces al día para los pacientes con trasplante renal, 1,5 g dos veces al día para pacientes con trasplante cardíaco y 1 g dos veces al día administrados por vía intravenosa o 1,5 g dos veces al día

administrado por vía oral en pacientes sometidos a trasplante hepático es apropiado para pacientes de edad avanzada.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado 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.

3.1.5.4 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 consumo 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 este concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

**3.1.5.5. 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

<u>Trastornos psiquiátricos</u>	---	Depresión, hostilidad/agresividad, ansiedad ¹ , insomnio, nerviosismo/irritabilidad	Intento de suicidio ¹ , ideación suicida, alteraciones psicóticas ¹ , comportamiento anormal, alucinaciones, cólera, estado confusional, ataque de pánico, inestabilidad emocional/cambios de humor, agitación.	Suicidio completado, trastornos de la personalidad, pensamiento anormal.
<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:

$$[140 - \text{edad(años)}] \times \text{peso (kg)}$$

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

$$72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}$$

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

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

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):

Altura (cm) x ks

CLcr (ml/min/1,73 m²) = -----

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.

**3.1.5.6. 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	400
	(n =160)	(n=159)
Trastornos generales del cuerpo completo		
Astenia	4	6
Dolor de pierna	2	3
Dolor precordial	1	2
Trastornos del sistema nervioso		

Sistema corporal/ Reacción adversa	Dosificación de topiramato de liberación inmediata (mg / día	
	50 (n =160)	400 (n=159)
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

Sistema corporal/ Reacción adversa	Dosificación de topiramato de liberación inmediata (mg / día	
	50	400
	(n =160)	(n=159)
Dificultad con la memoriaNOS	5	10
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		

6

8


Sistema corporal/ Reacción adversa	Dosificación de topiramato de liberación inmediata (mg / día	
	50 (n =160)	400 (n=159)
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
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
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		

Sistema corporal/ Reacción adversa	Dosis de topiramato de liberación inmediata (mg/día)	
	50 (n =57)	400 (n=57)
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. 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.

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.

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
Astenia	1	6	3
Dolor de espalda	4	5	3
Dolor precordial	3	4	2

Sistema corporal/ reacción adversa ^c	Dosis de topiramato		
	Placebo (n=291)	200-400 mg (n=183)	600-1000 mg (n=414)
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
Ozocrocia	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

Sistema corporal/ reacción adversa ^c	Dosis de topiramato		
	Placebo (n=291)	200-400 mg (n=183)	600-1000 mg (n=414)
Marcha anormal	1	3	2
Contracciones musculares involuntarias	1	2	2
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

Sistema corporal/ reacción adversa ^c	Dosis de topiramato		
	Placebo (n=291)	200-400 mg (n=183)	600-1000 mg (n=414)
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
Dificultad con la memoria	3	12	14
Anorexia	4	10	12
Confusión	5	11	14
Depresión	5	5	13
Dificultad con la concentración/at ención	2	6	14
Problemas de estado de ánimo	2	4	9
Agitación	2	3	3
Reacciones agresivas	1	3	3

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


Sistema corporal/ reacción adversa ^c	Dosis de topiramato		
	Placebo (n=291)	200-400 mg (n=183)	600-1000 mg (n=414)
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
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

Sistema corporal/ reacción adversa ^c	Dosis de topiramato		
	Placebo (n=291)	200-400 mg (n=183)	600-1000 mg (n=414)
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,eritemat osa	<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
Diplopía	5	10	10
Trastornos de leucocitos y del sistema			

Sistema corporal/ reacción adversa ^c	Dosis de topiramato		
	Placebo (n=291)	200-400 mg (n=183)	600-1000 mg (n=414)
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 (n=216)	Dosis de topiramato (mg/día)		
		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

Sistema corporal/ reacción adversa	Placebo (n=101)	Topiramato (n=98)
Palidez	0	1
Trastornos cardiovasculares, generales		
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

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


Sistema corporal/ reacción adversa	Placebo (n=101)	Topiramato (n=98)
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Disminución de peso	1	9
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		

Sistema corporal/ reacción adversa	Placebo (n=101)	Topiramato (n=98)
Trastornos de los mecanismos de resistencia		
Infección viral	3	7
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.

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.

Migraña

Adultos

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. 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
Alergia	<1	2	<1	<1

		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
			2	
	<1	1	<1	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% discontinuaron 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*§

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	11

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

(≥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	Placebo (n=45)	Dosis de topiramato (mg/día)		
		50	100	200
		(n=46)	(n=48)	(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
Problemas de la voz	0	0	0	8

Reacción adversa	Placebo (n=45)	Dosis de topiramato (mg/día)		
		50 (n=46)	100 (n=48)	200 (n=13)
Contracciones musculares involuntarias	7	20	19	38
Parestesia				
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	4	9	10	15
Anorexia	0	0	0	8
Ansiedad	0	0	2	15
Dificultad para la concentración/ate				

Reacción adversa	Placebo (n=45)	Dosis de topiramato (mg/día)		
		50 (n=46)	100 (n=48)	200 (n=13)
nción	2	0	0	8
Dificultad con la memoria	2	9	2	0
Insomnio	4	2	2	8
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

Reacción adversa	Placebo (n=45)	Dosis de topiramato (mg/día)		
		50 (n=46)	100 (n=48)	200 (n=13)
sentidos y otros	2	2	6	8
Alteración del gusto				
Trastornos de la visión				
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 pánfago.

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, necrosis 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.

Fármacos antiepilépticos

La administración concomitante de fenitoína o carbamazepina con topiramato disminuyó las concentraciones plasmáticas de topiramato.

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.

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.

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.

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®.

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®.

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, 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 NEUMOTROPIO

Expediente : 20132185
Radicado : 2017118277
Fecha : 18/08/2017
Interesado : Exeltis S.A.S.

Composición: Cada cápsula dura con polvo para inhalación contiene 15.6 microgramos de bromuro de tiotropio, equivalente a 13 microgramos de tiotropio.

La dosis liberada es de 10 microgramos de tiotropio por cápsula.

Forma farmacéutica: Cápsulas duras para inhalación

Indicaciones: Tiotropio está indicado como tratamiento de mantenimiento broncodilatador para aliviar los síntomas en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo bromuro de tiotropio, a la atropina o sus derivados, p.ej. ipratropio u oxitropio, o a alguno de los excipientes, incluyendo la lactosa monohidrato que contiene proteínas de la leche de vaca.

Precauciones y advertencias: El bromuro de tiotropio, como broncodilatador de mantenimiento de administración una vez al día, no debería ser utilizado para el tratamiento inicial de los episodios agudos de broncoespasmo, es decir, como tratamiento de rescate.

Después de la administración de bromuro de tiotropio polvo para inhalación, pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad inmediata.

Dada su actividad anticolinérgica, el bromuro de tiotropio debe utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, hiperplasia prostática u obstrucción del cuello de la vejiga.

Al igual que otros medicamentos inhalados, puede causar broncoespasmo paradójico con un incremento inmediato de sibilancias y dificultad para respirar tras la inhalación. El broncoespasmo paradójico responde frente a un broncodilatador de acción rápida y debe tratarse inmediatamente. Se debe interrumpir el uso de Tiotropio inmediatamente, examinar al paciente y administrar un tratamiento alternativo, si es necesario.

El tiotropio se debe utilizar con precaución en pacientes con infarto de miocardio reciente, hace menos de 6 meses; cualquier arritmia inestable o que ponga en riesgo la vida; arritmia cardíaca que requiera intervención o un cambio en el tratamiento farmacológico; hospitalización debido a fallo cardíaco (New York Heart Association (NYHA) Clase III o IV) en el año previo. Estos pacientes se excluyeron de los ensayos clínicos y pueden verse afectados por el mecanismo de acción anticolinérgico.

En pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina ≤ 50 ml/min), el bromuro de tiotropio sólo debe utilizarse si el beneficio esperado supera el riesgo potencial, ya que la concentración plasmática aumenta cuando la función renal está disminuida. No existe experiencia a largo plazo en pacientes con insuficiencia renal grave.

Debe advertirse a los pacientes que eviten la introducción del polvo del medicamento en los ojos. Se les debe indicar que ello puede provocar o empeorar un glaucoma de ángulo estrecho, dolor o molestia ocular, visión borrosa transitoria, halos visuales o imágenes coloreadas, junto con enrojecimiento ocular por congestión de la conjuntiva y edema de la córnea. Si aparece cualquier combinación de estos síntomas oculares, los pacientes deben interrumpir el uso de bromuro de tiotropio y consultar inmediatamente un especialista.

La sequedad de boca, observada con el tratamiento anticolinérgico, a largo plazo puede asociarse con caries dental.

El bromuro de tiotropio no debe utilizarse con una frecuencia superior a una vez al día.

Cada cápsula contiene 18 mg de lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia

observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben usar este medicamento.

Puede provocar reacciones alérgicas en pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca

Reacciones adversas: Muchas de las reacciones adversas listadas pueden atribuirse a las propiedades anticolinérgicas del bromuro de tiotropio.

Las frecuencias asignadas a las reacciones adversas que se listan a continuación se basan en las tasas de incidencia bruta de las reacciones adversas (es decir, acontecimientos atribuidos a bromuro de tiotropio) observadas en el grupo tratado con tiotropio (9.647 pacientes) obtenidas de un conjunto de 28 ensayos clínicos controlados con placebo, con periodos de tratamiento de 4 semanas a cuatro años.

La frecuencia se define utilizando el siguiente convenio:

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

Clasificación por Órganos y Sistemas /Término preferente MedDRA	Frecuencia
<u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u> Deshidratación	No conocida
<u>Trastornos del sistema nervioso</u> Mareo Cefalea Alteraciones del gusto Insomnio	Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente
<u>Trastornos oculares</u> Visión borrosa Glaucoma Aumento de la presión intraocular	Poco frecuente Rara Rara
<u>Trastornos cardíacos</u> Fibrilación auricular Taquicardia supraventricular Taquicardia Palpitaciones	Poco frecuente Rara Rara Rara

<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u> Faringitis Disfonía Tos Broncoespasmo Epistaxis Laringitis Sinusitis	Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Rara Rara
<u>Trastornos gastrointestinales</u> Sequedad de boca Reflujo gastroesofágico Estreñimiento Candidiasis orofaríngea Obstrucción intestinal, incluyendo íleo parálítico 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 paralítico así como retención de orina.

Otra población especial

Con la edad pueden aumentar los efectos anticolinérgicos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

Interacciones: Aunque no se han llevado a cabo estudios formales de interacción con otros fármacos, bromuro de tiotropio polvo para inhalación ha sido utilizado conjuntamente con otros medicamentos sin evidencia clínica de interacciones. Estos fármacos incluyen los broncodilatadores simpaticomiméticos, metilxantinas y corticoides orales e inhalados, utilizados habitualmente para el tratamiento de la EPOC.

El uso de agonistas β_2 de acción prolongada (LABA) o corticosteroides inhalados (ICS) no se ha visto que altere la exposición a tiotropio.

La administración simultánea de bromuro de tiotropio con otros anticolinérgicos no ha sido estudiada y, por tanto, no se recomienda

Vía de administración: Vía inhalatoria

Dosificación y Grupo etario:

Dosis recomendada

Adultos de 18 años de edad y mayores:

Inhalación del contenido de una cápsula mediante el inhalador Zephyr, una vez al día y a la misma hora. No debe superarse la dosis recomendada.

La dosis liberada de una cápsula (10 microgramos) es suficiente y es la dosis estándar para el tratamiento con Tiotropio.

Las cápsulas de Tiotropio son para inhalación exclusivamente, y no deben ingerirse. Las cápsulas de Tiotropio sólo deben inhalarse con el inhalador Zephir.

Poblaciones especiales

Los pacientes de edad avanzada pueden utilizar el bromuro de tiotropio a la dosis recomendada.

Los pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina > 50 ml/min) pueden utilizar el bromuro de tiotropio a la dosis recomendada. Para pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina ≤ 50 ml/min) Los pacientes con insuficiencia hepática pueden utilizar el bromuro de tiotropio a la dosis recomendada.

Población pediátrica

Tiotropio no debe utilizarse en niños o adolescentes menores de 18 años. No se ha establecido la seguridad y eficacia. No se dispone de datos.

No existe un uso relevante para el bromuro de tiotropio en población pediátrica para la indicación de EPOC.

No se ha establecido la seguridad y eficacia del bromuro de tiotropio en niños y adolescentes menores de 18 años con fibrosis quística. No se dispone de datos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud:

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Estudio de biodisponibilidad comparativa
- Inserto versión Mayo 2016
- Información para prescribir versión Mayo 2016

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

3.1.6.2 LUMBAL NF

Expediente : 20132605
Radicado : 2017122894
Fecha : 28/08/2017
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición: Cada tableta contiene 275mg de Naproxeno + 65mg de Cafeína

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Analgésico, Antiinflamatorio, Antipirético

Contraindicaciones: El naproxeno es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (NSAID) con propiedades analgésicas y antipiréticas. El mecanismo de acción del naproxeno, al igual que otros AINEs, no está completamente comprendido, pero puede estar relacionado con la inhibición de la prostaglandina sintetasa.

Pacientes con hipersensibilidad conocida al naproxeno y naproxeno sódico.

Pacientes que han experimentado asma, urticaria o reacciones de tipo alérgico después de tomar aspirina u otros AINEs. En estos pacientes se han notificado reacciones de tipo anafiláctico graves a los AINEs.

Está contraindicado para el tratamiento del dolor perioperatorio en el entorno de cirugía de revascularización coronaria.

Precauciones y advertencias:

Los ensayos clínicos de varios AINEs selectivos y no selectivos de COX-2, han demostrado un mayor riesgo de eventos trombóticos cardiovasculares graves, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, que pueden ser fatales. Todos los AINEs, tanto COX-2 selectivos como no selectivos, pueden tener un riesgo similar. Los pacientes con enfermedad cardiovascular conocida o factores de riesgo para enfermedad cardiovascular, pueden estar en mayor riesgo. Para minimizar el riesgo potencial de éstos eventos adversos en pacientes tratados con un AINEs, debe utilizarse la dosis efectiva más baja y tratamientos por periodos cortos.

El uso concurrente de aspirina y un AINE aumenta el riesgo de eventos gastrointestinales graves.

Los AINEs deben utilizarse con precaución en pacientes con hipertensión. La presión arterial debe monitorearse de cerca al inicio y durante el curso de la terapia.

Se ha observado retención de líquidos y edema en algunos pacientes que tomaron AINEs, por lo anterior éste medicamento debe ser manejado con precaución en pacientes con falla cardíaca.

Los AINEs pueden causar eventos adversos gastrointestinales (GI), incluyendo inflamación, sangrado, ulceración y perforación del estómago, intestino delgado o intestino grueso y por ello deben ser prescritos con extrema precaución en aquellos con antecedentes de úlcera o hemorragia gastrointestinal. Otros factores que aumentan el riesgo de hemorragia gastrointestinal incluyen el uso concomitante de corticosteroides orales o anticoagulantes, la administración por tiempo prolongado, el tabaquismo, el consumo de alcohol, la edad avanzada y el mal estado general.

La administración a largo plazo de AINEs ha resultado en necrosis papilar renal y otras lesiones renales.

Por lo anterior y dado que la aparición de la gran mayoría de eventos adversos se relaciona con la dosis alta y el tiempo prolongado de administración, se recomienda no administrar este medicamento en forma continua por más de 10 días. Si los síntomas no mejoran, debe consultarse al médico.

Debe evitarse su uso al final del embarazo, como con otros AINEs, porque puede causar el cierre prematuro del conducto arterioso.

Como todos los AINEs pueden causar eventos adversos graves en piel tales como dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

Reacciones adversas:

Gastrointestinales: Muy frecuentes (10% o más): Dispepsia (14%), acidez estomacal, náuseas, estreñimiento. Comunes (1% a 10%): Diarrea, dolor abdominal, sangrado, ulceración.

Hepáticos: Raras (menos del 0,1%): Hepatitis, ictericia.

Sistema nervioso: Muy frecuentes (10% o más): Cefalea (15%); Comunes: (1% a 10%): somnolencia, mareos. Poco frecuentes (0,1% a 1%): Disfunción cognitiva, concentración deficiente; Muy raros (menos del 0,01%): Convulsiones, apopleja.

Renales: Muy raras (menos del 0,01%): Nefritis glomerular, nefritis intersticial, síndrome nefrótico, necrosis papilar renal.

Cardiovasculares: Poco frecuentes (0,1% a 1%): Palpitaciones; Raras (0,01% a 0,1%): Vasculitis; Muy raros (menos de 0,01%): Eventos trombóticos arteriales, infarto de miocardio.

Hematológicos: Raros (0,01% to 0,1%): anemia hemolítica; Muy raros (menos de 0,01%): granulocitopenia, trombocitopenia, agranulocitosis.

Hipersensibilidad: Raras (menos del 0,1%): Reacción alérgica, reacción anafiláctica/ anafilaxis, reacción de hipersensibilidad.

Dermatológicos: Común (1% a 10%): equimosis, erupción cutánea, erupciones cutáneas, prurito, púrpura; Poco frecuentes (0,1% a 1%): Urticaria, fotosensibilidad.

Raros (0,01% a 0,1%): Alopecia, pseudo-porfiria; Muy raros (menos del 0,01%): necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, epidermolisis bulosa.

Respiratorios: Frecuentes (1% a 10%): Faringitis, rinitis, disnea; Raras (menos del 0,1%): Asma agravada, neumonitis eosinofílica.

Otros: Común (1% a 10%): Infección, edema, tinnitus, fatiga; Raras (0,01% a 0,1%): hipoacusia.

Cafeína: Los efectos adversos descritos en la literatura publicada incluyen: estimulación del sistema nervioso central (es decir, irritabilidad, inquietud, nerviosismo), efectos cardiovasculares (taquicardia, aumento de la producción ventricular izquierda y aumento del volumen sistólico), efectos gastrointestinales (aumento del aspirado gástrico, Intolerancia gastrointestinal), alteraciones en la glucosa en suero (es decir, hipoglucemia o hiperglucemia) y efectos renales (es decir, aumento del flujo urinario, aumento de la depuración de creatinina y aumento de la excreción de sodio y calcio). Los estudios de seguimiento a largo plazo publicados no han demostrado que la cafeína afecte adversamente el desarrollo neurológico o los parámetros de crecimiento.

Interacciones: La administración concomitante, como sucede con todos los AINEs, con Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), los bloqueadores de receptores de la angiotensina (BRA) o los betabloqueadores, pueden disminuir el efecto antihipertensivo.

En pacientes ancianos, con un volumen reducido (incluidos los que reciben tratamiento con diuréticos) o con función renal comprometida, la coadministración de AINEs con inhibidores de la ECA o BRA puede provocar deterioro de la función renal, incluida una posible insuficiencia renal aguda.

Antiácidos y sucralfato: La administración concomitante de algunos antiácidos (óxido de magnesio o hidróxido de aluminio) y sucralfato puede retrasar la absorción del naproxeno.

Ácido acetil salicílico: No se conoce el significado clínico de esta interacción; Sin embargo, al igual que con otros AINEs, la administración concomitante de naproxeno y aspirina generalmente no se recomienda debido al incremento potencial de efectos adversos.

Colestiramina: Al igual que con otros AINEs, la administración concomitante de colestiramina puede retrasar la absorción del naproxeno.

Diuréticos: Puede reducirse el efecto natriurético de furosemida y tiazidas en algunos pacientes. El paciente debe ser observado de cerca para detectar signos de insuficiencia renal, así como para asegurar la eficacia diurética.

Litio: los AINE han producido elevación de los niveles plasmáticos de litio y reducción de su depuración renal.

Warfarina: No se han observado interacciones significativas en estudios clínicos con naproxeno y anticoagulantes de tipo cumarina, sin embargo los efectos de la warfarina y de los AINEs sobre el sangrado gastrointestinal son sinérgicos, de tal manera que los usuarios de ambos fármacos juntos tienen un riesgo de sangrado GI grave más alto que los usuarios de cualquiera de los fármacos solos.

Cafeína: El citocromo P450 1A2 (CYP1A2) es conocido por ser la principal enzima implicada en el metabolismo de la cafeína. Por lo tanto, la cafeína tiene el potencial de interactuar con fármacos que son sustratos para CYP1A2, inhibir CYP1A2, o inducir CYP1A2.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario: Mayores de 12 años.

Adultos mayores: Los estudios indican que, aunque la concentración plasmática total de naproxeno no cambia, la fracción de plasma no unida de naproxeno se incrementa. Se recomienda precaución y ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada siendo prudente utilizar la dosis efectiva más baja.

Uso en pediatría: No hay experiencia con Naproxeno por debajo de los dos años de edad.

Condición de venta: Venta Libre

Solicitud:

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de 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 presentar estudios clínicos que justifiquen las ventajas de la nueva concentración frente a la ya comercializada del mismo interesado.

3.1.6.3 METILPREDNISOLONA 4 mg – METILPREDNISOLONA 16 mg

Expediente : 20133553
Radicado : 2017132762
Fecha : 14/09/2017
Interesado : Tecnoquímicas S.A.

Composición:

- Cada Tableta Cubierta contiene Metilprednisolona micronizada 4 mg
- Cada Tableta Cubierta contiene Metilprednisolona micronizada 16 mg

Forma farmacéutica: Tableta Ranurada

Indicaciones: Terapia corticosteroide

Contraindicaciones: Infecciones fúngicas sistémicas. Hipersensibilidad conocida a la Metilprednisolona o a cualquier componente de la formulación. La administración de vacunas vivas o vivas atenuadas está contraindicada en pacientes que reciben dosis inmunosupresoras de corticosteroides

Precauciones y advertencias: Úlcera péptica, osteoporosis severa, psicosis o antecedentes de las mismas. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa, diabetes mellitus, hipertensión arterial,

insuficiencia renal, feocromocitoma, tuberculosis activa a menos que se utilicen medicamentos quimioterapéuticos.

Reacciones adversas:

Evento	Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Muy Raros ($< 1/10.000$)
Trastornos endocrinos	Obesidad troncal, cara de luna llena y aumento en los niveles de glucemia.		Impotencia, inhibición o atrofia de la corteza suprarrenal, retraso del crecimiento en niños, aumento del catabolismo proteico acompañado de elevación de los niveles de urea.	
Trastornos vasculares	Retención de sodio y acumulación de agua en los tejidos, aumento de la excreción de potasio y posiblemente, hipocaliemia.			
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Atrofia cutánea, estrías, acné, equimosis y petequias		Reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo: rash cutáneo).	
Trastornos de la	Enlentecimiento de			

sangre y del sistema linfático	la cicatrización de las heridas, La tendencia a la trombocitosis y el aumento del riesgo de trombosis.			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Osteoporosis, en casos graves con riesgo de fracturas.		Debilidad muscular que suele ser reversible, aunque en pacientes con miastenia gravis, podría producirse un empeoramiento.	Necrosis ósea aséptica en la cabeza del fémur o del húmero, ruptura de tendones (por ejemplo: tendón de Aquiles), especialmente en casos de daño previo en el tendón.
Trastornos gastrointestinales			Úlceras gástricas o duodenales.	
Trastornos oculares			Opacidad del cristalino, aumento de la presión intraocular, cataratas y glaucoma.	
Trastornos del sistema inmunológico		Disminución de las defensas del organismo e incremento		

		del riesgo de infección.		
Trastornos del sistema nervioso			Convulsiones, vértigos, cefaleas e insomnio.	
Trastornos psiquiátricos			Euforia, cambios de humor, cambios de personalidad, depresión severa o manifestación de psicosis.	

Interacciones:

Aminoglutetimida: aminoglutetimida puede conducir a una pérdida de la supresión adrenal inducida por corticosteroides.

Anfotericina B y agentes que agotan potasio: cuando los corticosteroides se administran de forma concomitante con agentes que disminuyen el potasio (por ejemplo, anfotericina B, diuréticos), los pacientes deben ser observados de cerca para el riesgo de hipocalcemia. Ha habido casos en los que el uso concomitante de anfotericina B e hidrocortisona fue seguido por cardiomegalia e insuficiencia cardíaca congestiva.

Antibióticos: Los macrólidos se han relacionado con una disminución significativa en la depuración de corticosteroides.

Anticolinesterásicos: El uso concomitante de agentes anticolinesterásicos y corticosteroides pueden producir en pacientes con miastenia gravis. Si es posible, los agentes anticolinesterásicos deben retirarse al menos 24 horas antes de iniciar el tratamiento con corticosteroides.

Anticoagulantes orales: La coadministración de corticosteroides y Warfarina por lo general resulta en la inhibición de la respuesta a la Warfarina. Por lo tanto, los índices de coagulación deben ser monitoreados con frecuencia para mantener el efecto anticoagulante deseado.

Hipoglicemiantes: Debido a que los corticosteroides pueden aumentar las concentraciones de glucosa en la sangre, pueden ser necesarios ajustes de la dosificación de los agentes hipoglicemiantes.

Fármacos antituberculosos: Las concentraciones séricas de isoniazida pueden disminuir con el uso concomitante con corticosteroides.

Colestiramina: La colestiramina puede aumentar la depuración de corticosteroides.

Ciclosporina: incremento de la actividad tanto de ciclosporina y corticosteroides puede ocurrir cuando los dos se utilizan al mismo tiempo. Se han descrito convulsiones con este uso concomitante.

Glucósidos digitálicos: Los pacientes tratados con glucósidos digitálicos pueden estar en mayor riesgo de arritmias debido a hipopotasemia.

Anticonceptivos orales, incluyendo Estrógenos: Los estrógenos pueden disminuir el metabolismo hepático de ciertos corticosteroides, aumentando así su efecto.

Inductores de Enzimas Hepática (Barbitúricos, Fenitoína, Carbamazepina, Rifampicina): Los fármacos que inducen la actividad enzimática del complejo CYP3A4 puede aumentar el metabolismo de corticosteroides y requerirse que se aumente la dosis del corticosteroide.

Inhibidores de Enzima Hepática (Ketoconazol, Macrólidos como la Eritromicina y Troleandomicina): Los fármacos que inhiben el complejo CYP3A4 tienen el potencial de provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de los corticosteroides.

Antiinflamatorios no esteroides (AINES): El uso concomitante de ácido acetilsalicílico (u otros agentes antiinflamatorios no esteroides) y los corticosteroides aumenta el riesgo de efectos secundarios gastrointestinales. El ácido acetilsalicílico debe usarse con precaución en combinación con corticosteroides en hipoprotrombinemia. La depuración de salicilatos se puede aumentar con el uso concomitante de corticosteroides.

Pruebas cutáneas: Los corticosteroides pueden suprimir las reacciones a las pruebas cutáneas.

Vacunas: Los pacientes en tratamiento con corticosteroides prolongada pueden presentar una respuesta disminuida a toxoides o vacunas inactivadas, debido a la inhibición de la respuesta de anticuerpos. Los corticosteroides también pueden potenciar la replicación de algunos organismos contenidos en las vacunas vivas.

atenuadas. La administración rutinaria de las vacunas o toxoides se debe aplazar hasta que el tratamiento con corticosteroides se interrumpa.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

La posología de Metilprednisolona tiene un rango de dosificación amplio que depende de la patología a tratar y del estado del paciente. Se consideran que las terapias crónicas deben ser ajustadas a la menor dosis posible para reducir los riesgos de eventos adversos. La Tableta Ranurada de Metilprednisolona MK® permite ajustes posológicos en caso que el médico tratante decida hacer un cambio en la dosificación de este esteroide.

Adultos y niños mayores de 12 años: 2 - 60 mg al día, divididos en 4 dosis.

Niños menores de 12 años: Las dosis deben considerarse de acuerdo a la severidad de la enfermedad y respuesta esperada. Se aconseja no superar el máximo permitido para niños de 60 mg/día. Se pueden calcular las dosis de acuerdo al peso del siguiente modo: 0,1-1,7 mg/kg al día (o 3,3 a 50 mg/m²/día), divididos en 3 o 4 dosis (cada 6 a 8 horas).

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
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017132762
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 2017132762

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

Composición:

- Cada Tableta Cubierta contiene Metilprednisolona micronizada 4 mg
- Cada Tableta Cubierta contiene Metilprednisolona micronizada 16 mg

Forma farmacéutica: Tableta Ranurada

Indicaciones: Terapia corticosteroide

Contraindicaciones: Infecciones fúngicas sistémicas. Hipersensibilidad conocida a la Metilprednisolona o a cualquier componente de la formulación. La administración de vacunas vivas o vivas atenuadas está contraindicada en pacientes que reciben dosis inmunosupresoras de corticosteroides

Precauciones y advertencias: Úlcera péptica, osteoporosis severa, psicosis o antecedentes de las mismas. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa, diabetes mellitus, hipertensión arterial, insuficiencia renal, feocromocitoma, tuberculosis activa a menos que se utilicen medicamentos quimioterapéuticos.

Reacciones adversas:

Evento	Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Muy Raros ($< 1/10.000$)
Trastornos endocrinos	Obesidad troncal, cara de luna llena y aumento en los niveles de glucemia.		Impotencia, inhibición o atrofia de la corteza suprarrenal, retraso del crecimiento en niños, aumento del catabolismo proteico acompañado de elevación de los niveles de urea.	
Trastornos vasculares	Retención de sodio y acumulación de agua en los tejidos,			

	aumento de la excreción de potasio y posiblemente, hipocaliemia.			
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Atrofia cutánea, estrías, acné, equimosis y petequias		Reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo: rash cutáneo).	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Enlentecimiento de la cicatrización de las heridas, La tendencia a la trombocitosis y el aumento del riesgo de trombosis.			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Osteoporosis, en casos graves con riesgo de fracturas.		Debilidad muscular que suele ser reversible, aunque en pacientes con miastenia gravis, podría producirse un empeoramiento.	Necrosis ósea aséptica en la cabeza del fémur o del húmero, ruptura de tendones (por ejemplo: tendón de Aquiles), especialmente en casos de daño previo en el tendón.

Trastornos gastrointestinales			Úlceras gástricas o duodenales.	
Trastornos oculares			Opacidad del cristalino, aumento de la presión intraocular, cataratas y glaucoma.	
Trastornos del sistema inmunológico		Disminución de las defensas del organismo e incremento del riesgo de infección.		
Trastornos del sistema nervioso			Convulsiones, vértigos, cefaleas e insomnio.	
Trastornos psiquiátricos			Euforia, cambios de humor, cambios de personalidad, depresión severa o manifestación de psicosis.	

Interacciones:

Aminoglutetimida: aminoglutetimida puede conducir a una pérdida de la supresión adrenal inducida por corticosteroides.

Anfotericina B y agentes que agotan potasio: cuando los

corticosteroides se administran de forma concomitante con agentes que disminuyen el potasio (por ejemplo, anfotericina B, diuréticos), los pacientes deben ser observados de cerca para el riesgo de hipocalcemia. Ha habido casos en los que el uso concomitante de anfotericina B e hidrocortisona fue seguido por cardiomegalia e insuficiencia cardíaca congestiva.

Antibióticos: Los macrólidos se han relacionado con una disminución significativa en la depuración de corticosteroides.

Anticolinesterásicos: El uso concomitante de agentes anticolinesterásicos y corticosteroides pueden producir en pacientes con miastenia gravis. Si es posible, los agentes anticolinesterásicos deben retirarse al menos 24 horas antes de iniciar el tratamiento con corticosteroides.

Anticoagulantes orales: La coadministración de corticosteroides y Warfarina por lo general resulta en la inhibición de la respuesta a la Warfarina. Por lo tanto, los índices de coagulación deben ser monitoreados con frecuencia para mantener el efecto anticoagulante deseado.

Hipoglicemiantes: Debido a que los corticosteroides pueden aumentar las concentraciones de glucosa en la sangre, pueden ser necesarios ajustes de la dosificación de los agentes hipoglicemiantes.

Fármacos antituberculosos: Las concentraciones séricas de isoniazida pueden disminuir con el uso concomitante con corticosteroides.

Colestiramina: La colestiramina puede aumentar la depuración de corticosteroides.

Ciclosporina: incremento de la actividad tanto de ciclosporina y corticosteroides puede ocurrir cuando los dos se utilizan al mismo tiempo. Se han descrito convulsiones con este uso concomitante.

Glucósidos digitálicos: Los pacientes tratados con glucósidos digitálicos pueden estar en mayor riesgo de arritmias debido a hipopotasemia.

Anticonceptivos orales, incluyendo Estrógenos: Los estrógenos pueden disminuir el metabolismo hepático de ciertos corticosteroides, aumentando así su efecto.

Inductores de Enzimas Hepática (Barbitúricos, Fenitoína, Carbamazepina, Rifampicina): Los fármacos que inducen la actividad enzimática del complejo

CYP3A4 puede aumentar el metabolismo de corticosteroides y requerirse que se aumente la dosis del corticosteroide.

Inhibidores de Enzima Hepática (Ketoconazol, Macrólidos como la Eritromicina y Troleandomicina): Los fármacos que inhiben el complejo CYP3A4 tienen el potencial de provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de los corticosteroides.

Antiinflamatorios no esteroides (AINES): El uso concomitante de ácido acetilsalicílico (u otros agentes antiinflamatorios no esteroides) y los corticosteroides aumenta el riesgo de efectos secundarios gastrointestinales. El ácido acetilsalicílico debe usarse con precaución en combinación con corticosteroides en hipoprotrombinemia. La depuración de salicilatos se puede aumentar con el uso concomitante de corticosteroides.

Pruebas cutáneas: Los corticosteroides pueden suprimir las reacciones a las pruebas cutáneas.

Vacunas: Los pacientes en tratamiento con corticosteroides prolongada pueden presentar una respuesta disminuida a toxoides o vacunas inactivadas, debido a la inhibición de la respuesta de anticuerpos. Los corticosteroides también pueden potenciar la replicación de algunos organismos contenidos en las vacunas vivas atenuadas. La administración rutinaria de las vacunas o toxoides se debe aplazar hasta que el tratamiento con corticosteroides se interrumpa.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

La posología de Metilprednisolona tiene un rango de dosificación amplio que depende de la patología a tratar y del estado del paciente. Se consideran que las terapias crónicas deben ser ajustadas a la menor dosis posible para reducir los riesgos de eventos adversos. La Tableta Ranurada de Metilprednisolona MK® permite ajustes posológicos en caso que el médico tratante decida hacer un cambio en la dosificación de este esteroide.

Adultos y niños mayores de 12 años: 2 - 60 mg al día, divididos en 4 dosis.

Niños menores de 12 años: Las dosis deben considerarse de acuerdo a la severidad de la enfermedad y respuesta esperada. Se aconseja no superar el máximo permitido para niños de 60 mg/día. Se pueden calcular las dosis de acuerdo al peso del siguiente modo: 0,1-1,7 mg/kg al día (o 3,3 a 50 mg/m²/día), divididos en 3 o 4 dosis (cada 6 a 8 horas).

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 9.1.3.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto allegado mediante radicado No. 2017132762 y la información para prescribir allegada mediante radicado No. 2017132762

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.

3.1.6.4 ACETAMINOFÉN 325mg + CAFEÍNA ANHIDRA 65mg

Expediente : 20133586
Radicado : 2017133083
Fecha : 15/09/2017
Interesado : Balance Pharma S.A.S

Composición: Cada tableta contiene 325mg de Acetaminofén + 65mg de Cafeína Anhidra

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Analgésico, antipirético

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al acetaminofén, la cafeína y/o a los componentes de la fórmula. . Embarazo y lactancia. Insuficiencia renal o hepática. No administrar concomitantemente con anticonvulsivantes.

Precauciones y advertencias: Potencialmente hepatotóxico. No se deje al alcance de los niños. No se utilice por más de 3 días para la fiebre o 10 días para el dolor, si los síntomas persisten, consulte a su médico. No debe excederse la dosis recomendada. Este medicamento no debe administrarse junto con otros productos que contengan acetaminofén. No lo use si el envase está roto. En pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento. Se debe administrar con vigilancia médica en uso concomitante con warfarina por riesgo de sangrado. Debe evitarse el consumo excesivo de té o de café simultáneamente con este producto. La ingesta de grandes cantidades de cafeína puede producir dificultades para dormir, nerviosismo y una sensación desagradable en el pecho producida por palpitaciones. Acetaminofén: la insuficiencia hepática o el consumo de 3 o más

bebidas alcohólicas por día, puede incrementar el riesgo de daño hepático asociado al acetaminofén. Precaución en pacientes con deficiencia de G6PD. Cafeína: puede producir insomnio y náuseas debido a irritación gastrointestinal. Consulte a su médico antes de tomar el producto. El riesgo de sobredosis es mayor en alcohólicos con enfermedad hepática no-cirrótica. Metoclopramida y domperidona pueden incrementar la velocidad de absorción del acetaminofén. Reduce la colestiramina. Precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad ácido-péptica. Por sus efectos arritmogénicos no utilizar este producto en pacientes con antecedentes de arritmias cardíacas y en el período posterior a un infarto del miocardio.

Reacciones adversas:

Agudas: Más frecuentes: palpitaciones, taquicardia, alteraciones gástricas, temblor, nerviosismo e insomnio.

Grandes dosis: ansiedad intensa, miedo, crisis de angustia. Se han descrito casos de psicosis en pacientes sin antecedentes psiquiátricos y empeoramiento de los síntomas en pacientes esquizofrénicos. Puede reaccionar como alérgeno: alergia, anafilaxia, urticaria.

Cardiovasculares: arritmia, dolos torácico, palpitaciones, rubor y vasodilatación.
Gastrointestinales: gastritis, reducción del tono del esfínter esofágico.

Neuromusculares y esqueléticos: fasciculaciones

Oculares: aumento de la presión intraocular con dosis mayores de 180 mg/ día, miosis

Renales: aumento de la diuresis

Sistema nervioso central: agitación, alucinaciones, cefalea, delirio, inquietud, insomnio, irritabilidad, mareo, psicosis

Crónica: no se ha evidenciado el riesgo de consumo crónico y excesivo de cafeína. Aumenta la excreción urinaria de calcio, aumenta la excreción urinaria de sodio y tiene efecto diurético. Exacerba el reflujo gastroesofágico. El consumo de cafeína está relacionado con el atraso de la concepción, aumento de la tasa de abortos espontáneos y reducción de crecimiento fetal. En la población infantil puede causar cefalea crónica y migraña sin aura, que desaparece al disminuir la ingesta. En algunos individuos se puede presentar sedación paradójica. La abstinencia de cafeína puede causar hipersomnia. Ansiedad crisis de angustia, abstinencia, dependencia y alteraciones del sueño. Se puede alterar las funciones de control del ciclo celular, pudiendo aumentar la exposición a potenciales mutagénicos y carcinogénicos. Se ha sugerido correlación con el cáncer de páncreas exocrino

Interacciones:

Acetaminofén: a pesar de tener menores interacciones reportadas con la warfarina al compararlo con otros AINEs y de presentar menores episodios hemorrágicos de la vía digestiva alta, el acetaminofén pueden presentar alguna interacción con éste medicamento y además se debe tener precaución en pacientes que consuman carbamazepina, isoniazida y fenitoína, por ser inductores de las enzimas microsomales hepáticas. Se acepta que el riesgo de toxicidad aumenta en pacientes que toman otros fármacos potencialmente hepatotóxicos. El uso concomitante con metoclopramida aumenta su absorción y el probenecid disminuye su tasa de depuración con el aumento secundario de su vida media de eliminación. La administración junto con corticoides o alcohol aumentan el riesgo de efectos gastrointestinales secundarios. El uso concomitante con antidiabéticos orales o insulina puede aumentar el efecto hipoglucémico de estos ya que las prostaglandinas están implicadas de manera directa en los mecanismos de regulación del metabolismo de la glucosa y posiblemente también debido al desplazamiento de los antidiabéticos orales de las proteínas séricas. **Cafeína:** Inductores del metabolismo de la cafeína: cigarrillo, carne carbonizada, algunos vegetales, bajo índice de masa corporal, sexo masculino, consumo habitual de café. Uso de rifampicina, benzodiazepínicos, carbamazepina, fenobarbital y omeprazol. Aumento del efecto y la toxicidad: quinolonas (ciprofloxacina y ofloxacina) y los inhibidores de la CYP1a2 como el ketoconazol y fluvoxamina. Reducción de efectos sedativos y ansiolíticos de las benzodiazepínicos y barbitúricos. Aumento de la absorción y biodisponibilidad del paracetamol, ácido acetil salicílico y ergotamina. Reduce la depuración de la teofilina e inhibe la forma competitiva, el metabolismo de la clozapina, pudiendo aumentar sus concentraciones plasmáticas y la probabilidad de efectos adversos. En combinación con paroxetina puede causar síndrome serotoninérgico. Potencia los efectos estimulantes de la nicotina y puede también intensificar los efectos teratogénos del alcohol, nicotina y vasoconstrictores. En estudios clínicos se ha evidenciado, con dosis bajas, inhibe el efecto antinociceptivo de: amitriptilina, venlafaxina, carbamazepina, paracetamol, en relación con los bloqueos de los receptores de adenosina del tipo α_1 que presentan un efecto antinociceptivo.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Adultos y niños mayores de 12 años: 1 tableta cada 4 a 6 horas, sin exceder 6 tabletas en 24 horas. El esquema posológico no debe superar los 3g diarios, repartidos en tomas que no proporcionen más de 500 mg por toma

Condición de venta: Venta Libre

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.

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración

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

Composición: Cada tableta contiene 325mg de Acetaminofén + 65mg de Cafeína Anhidra

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Analgésico, antipirético

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al acetaminofén, la cafeína y/o a los componentes de la fórmula. . Embarazo y lactancia. Insuficiencia renal o hepática. No administrar concomitantemente con anticonvulsivantes.

Precauciones y advertencias: Potencialmente hepatotóxico. No se deje al alcance de los niños. No se utilice por más de 3 días para la fiebre o 10 días para el dolor, si los síntomas persisten, consulte a su médico. No debe excederse la dosis recomendada. Este medicamento no debe administrarse junto con otros productos que contengan acetaminofén. No lo use si el envase está roto. En pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento. Se debe administrar con vigilancia médica en uso concomitante con warfarina por riesgo de sangrado. Debe evitarse el consumo excesivo de té o de café simultáneamente con este producto. La ingesta de grandes cantidades de cafeína puede producir dificultades para dormir, nerviosismo y una sensación desagradable en el pecho producida por palpitaciones. Acetaminofén: la insuficiencia hepática o el consumo de 3 o más bebidas alcohólicas por día, puede incrementar el riesgo de daño hepático asociado al acetaminofén. Precaución en pacientes con deficiencia de G6PD. Cafeína: puede producir insomnio y náuseas debido a irritación gastrointestinal. Consulte a su médico antes de tomar el producto. El riesgo de sobredosis es mayor en alcohólicos con enfermedad hepática no-cirrótica. Metoclopramida y domperidona pueden incrementar la velocidad de absorción del acetaminofén. Reduce la colestiramina. Precaución en

pacientes con antecedentes de enfermedad ácido-péptica. Por sus efectos arritmogénicos no utilizar este producto en pacientes con antecedentes de arritmias cardíacas y en el período posterior a un infarto del miocardio.

Reacciones adversas:

Agudas: Más frecuentes: palpitaciones, taquicardia, alteraciones gástricas, temblor, nerviosismo e insomnio.

Grandes dosis: ansiedad intensa, miedo, crisis de angustia. Se han descrito casos de psicosis en pacientes sin antecedentes psiquiátricos y empeoramiento de los síntomas en pacientes esquizofrénicos. Puede reaccionar como alérgeno: alergia, anafilaxia, urticaria.

Cardiovasculares: arritmia, dolos torácico, palpitaciones, rubor y vasodilatación.

Gastrointestinales: gastritis, reducción del tono del esfínter esofágico.

Neuromusculares y esqueléticos: fasciculaciones

Oculares: aumento de la presión intraocular con dosis mayores de 180 mg/día, miosis

Renales: aumento de la diuresis

Sistema nervioso central: agitación, alucinaciones, cefalea, delirio, inquietud, insomnio, irritabilidad, mareo, psicosis

Crónica: no se ha evidenciado el riesgo de consumo crónico y excesivo de cafeína. Aumenta la excreción urinaria de calcio, aumenta la excreción urinaria de sodio y tiene efecto diurético. Exacerba el reflujo gastroesofágico. El consumo de cafeína está relacionado con el atraso de la concepción, aumento de la tasa de abortos espontáneos y reducción de crecimiento fetal. En la población infantil puede causar cefalea crónica y migraña sin aura, que desaparece al disminuir la ingesta. En algunos individuos se puede presentar sedación paradójica. La abstinencia de cafeína puede causar hipersomnolia. Ansiedad crisis de angustia, abstinencia, dependencia y alteraciones del sueño. Se puede alterar las funciones de control del ciclo celular, pudiendo aumentar la exposición a potenciales mutagénicos y carcinogénicos. Se ha sugerido correlación con el cáncer de páncreas exocrino

Interacciones:

Acetaminofén: a pesar de tener menores interacciones reportadas con la warfarina al compararlo con otros AINEs y de presentar menores episodios hemorrágicos de la vía digestiva alta, el acetaminofén pueden presentar alguna interacción con este medicamento y además se debe tener precaución en pacientes que consuman carbamazepina, isoniazida y

fenitoína, por ser inductores de las enzimas microsomales hepáticas. Se acepta que el riesgo de toxicidad aumenta en pacientes que toman otros fármacos potencialmente hepatotóxicos. El uso concomitante con metoclopramida aumenta su absorción y el probenecid disminuye su tasa de depuración con el aumento secundario de su vida media de eliminación. La administración junto con corticoides o alcohol aumentan el riesgo de efectos gastrointestinales secundarios. El uso concomitante con antidiabéticos orales o insulina puede aumentar el efecto hipoglucémico de estos ya que las prostaglandinas están implicadas de manera directa en los mecanismos de regulación del metabolismo de la glucosa y posiblemente también debido al desplazamiento de los antidiabéticos orales de las proteínas séricas. **Cafeína:** Inductores del metabolismo de la cafeína: cigarrillo, carne carbonizada, algunos vegetales, bajo índice de masa corporal, sexo masculino, consumo habitual de café. Uso de rifampicina, benzodiazepínicos, carbamazepina, fenobarbital y omeprazol. Aumento del efecto y la toxicidad: quinolonas (ciprofloxacina y ofloxacina) y los inhibidores de la CYP1a2 como el ketoconazol y fluvoxamina Reducción de efectos sedativos y ansiolíticos de las benzodiazepínicos y barbitúricos. Aumento e la absorción y biodisponibilidad del paracetamol, ácido acetyl salicílico y ergotamina. Reduce la depuración de la teofilina e inhibe la forma competitiva, el metabolismo de la clozapina, pudiendo aumentar sus concentraciones plasmáticas y la probabilidad de efectos adversos. En combinación con paroxetina puede causar síndrome serotoninérgico. Potencia los efectos estimulantes de la nicotina y puede también intensificar los efectos teratógenos del alcohol, nicotina y vasoconstrictores. En estudios clínicos se ha evidenciado, con dosis bajas, inhibe el efecto antinociceptivo de: amitriptilina, venlafaxina, carbamazepina, paracetamol, en relación con los bloqueos de los receptores de adenosina del tipo a1 que presentan un efecto antinociceptivo.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Adultos y niños mayores de 12 años: 1 tableta cada 4 a 6 horas, sin exceder 6 tabletas en 24 horas. El esquema posológico no debe superar los 3g diarios, repartidos en tomas que no proporcionen más de 500 mg por toma

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

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. 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 proctocele, 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).

	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Sistema orgánico				
Infecciones e	Infección	Cervicitis, Cistitis,		

infestaciones	vaginal	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 mama	Mastalgia, Prurito genital femenino, Dismenorrea, Dolor pélvico, Flujo vaginal	Amenorrea, Molestias en las mamas, Aumento de tamaño de las mamas, Tumor de mama, Pólipo cervical, Sangrado coital, Dispareunia, Ectropión de cérvix, Enfermedad fibroquística de mama, Menorragia, Metrorragia, Molestias pélvicas, Síndrome premenstrual, Espasmo	Galactorrea	Trastorno de pene

		uterino, Sensación de escozor vaginal, Olor vaginal, Dolor vaginal, Molestias vulvovaginales, Sequedad 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 anticonceptivo 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.

3.1.7 ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA

3.1.7.1 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

Solicitud:

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.

3.1.7.2 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 aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.1.7.3 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 aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.1.7.4 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.

3.1.7.5 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 aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.1.7.6 LEVETIRACETAM 500 mg

Expediente : 20133337
Radicado : 2017130557
Fecha : 11/09/2017
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 500mg de Levetiracetam

Forma farmacéutica: Tableta recubierta.

Solicitud:

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 el interesado debe:

-Allegar los datos de la prueba de solubilidad, en los términos establecidos en la Resolución 1124 de 2016.

-Indicar los datos de permeabilidad que demuestren que el producto puede optar a bioexención por el sistema de Clasificación Biofarmacéutica.

-Justificar las razones por las cuales, en los perfiles de disolución se usa un volumen de 500ml y no lo establecido en la Resolución 1124 de 2016.

-Allegar el soporte que demuestre que el centro 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 técnica analítica empleada y el procedimiento utilizado en la preparación de las muestras de los perfiles de disolución y el 20% de los soportes cromatográficos.

-Allegar la validación de la metodología analítica completa de los perfiles de disolución a pH 1.2, 4.5 y 6.8, incluyendo los datos primarios y los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema. Recuerde que la validación debió realizarse previo a la realización de los perfiles de disolución.

3.1.7.7 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 aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.1.7.8 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 aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.1.7.9 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.

3.1.7.10 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.

3.1.7.11 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 aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.1.7.12 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.

3.1.7.13 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 Tabletetas y Metoprolol Tartrato 100 mg Tabletetas.

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.

3.1.7.14. 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

3.1.7.15. 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 aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.1.7.16 VECETAM®

Expediente : 20106057
Radicado : 2016023029 / 2017035277/2017053000
Fecha : 15/03/2017
Interesado : Laboratorios Expofarma S. A.
Fabricante : Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.

Composición:
Cada comprimido recubierto contiene 500mg de Levetiracetam
Cada comprimido recubierto contiene 1000mg de Levetiracetam

Forma Farmacéutica: Comprimidos recubiertos

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2017007547, emitida mediante Acta No, 28 de 2016, numeral 3.2.5., en el sentido de que se conceptúe sobre los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Se adelante el trámite correspondiente para que se apruebe el estudio farmacocinético para el producto Vecetam® (Levetiracetam 500mg) con composición: “Cada comprimido recubierto contiene 500mg de Levetiracetam y Vecetam® (Levetiracetam 1000mg) con composición: “Cada comprimido recubierto contiene 10000mg de Levetiracetam, fabricados por Laboratorios Richmond S.A.C.I.F” previa evaluación de los perfiles de disolución, revisión de la información para prescribir allegada mediante radicado No. 2016023029, fecha de última revisión 18/02/2016, y revisión y evaluación del inserto allegado mediante radicado 2016023029, fecha de última revisión 18/02/2016.
- En consecuencia de lo anterior, revoque en su totalidad la Resolución 2017007547 de 24 de febrero de 2017 y apruebe los estudios farmacocinéticos del producto Vecetam® (Levetiracetam 500mg) con composición: “Cada comprimido recubierto contiene 500mg de Levetiracetam y Vecetam® (Levetiracetam 1000mg) con composición: “Cada comprimido recubierto contiene 10000mg de Levetiracetam

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los perfiles de disolución comparativos para los productos: Vecetam 500mg (levetiracetam 500mg) y Vecetam 1000mg (levetiracetam 1000mg) comprimidos recubiertos fabricados por Laboratorios Richmond de Argentina frente al producto de la referencia Keppra de UCB Pharma.

3.1.7.17 LAMIVUDINA

Expediente : 19932466
Radicado : 2017122099
Fecha : 25/08/2017
Interesado : Humax Pharmaceutical S.A

Composición: Cada tableta recubierta contiene 150mg de Lamivudina

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 segunda renovación de registro sanitario.

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.

**3.1.7.18 LACOSAMIDA 50
LACOSAMIDA 100
LACOSAMIDA 150
LACOSAMIDA 200**

Expediente : 20130043
Radicado : 2017095581
Fecha : 07/07/2017
Interesado : Clínicos Y Hospitalarios de Colombia

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 50mg de Lacosamida
Cada tableta recubierta contiene 100mg de Lacosamida
Cada tableta recubierta contiene 150mg de Lacosamida
Cada tableta recubierta contiene 200mg de Lacosamida

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de bioequivalencia in vivo, 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 acerca del tamaño del lote y aclarar si se trata de un lote industrial o un lote piloto con el fin de evaluar el cumplimiento a lo establecido al numeral 7.3.1 del anexo 1 de la resolución 1124 de 2016.

Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló la fase analítica del estudio de bioequivalencia, se encontraba certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.

Allegar información y soporte respecto a la potencia del producto test, ya que en el certificado de análisis enviado no es claro el valor.

Allegar información de la composición de los productos en las diferentes concentraciones con el fin de analizar el contenido de excipientes y la proporcionalidad.

Cabe aclarar que las pruebas de disolución para las concentraciones menores no fueron realizadas versus el biolote con el que se realizó el estudio in vivo.

Allegar la información y soportes de la validación analítica para los ensayos de disolución de las bioexenciones.

3.1.7.19 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.

3.1.7.20 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.

3.1.7.21 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.

3.1.7.22 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.

3.1.7.23 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.

3.1.7.24 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.

3.1.7.25 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.

3.1.7.26. 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 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 aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.1.7.27. EUTIROX 200 mcg

Expediente : 20030796
Radicado : 2016176943
Fecha : 09/12/2016
Interesado : Merck S.A.
Fabricante : Merck KGaA

Composición:
Cada tableta contiene 0.200mg de Levotiroxina Sódica

Forma Farmacéutica: Tabletas

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aprobación del estudio abierto de dosis única, aleatorizado, dos períodos, dos secuencias de cruce, de un solo centro. Estudio para evaluar la bioequivalencia de 600 mcg de la nueva formulación de levotiroxina versus la formulación anterior, administrada por vía oral como 3 comprimidos de color blanco de 200 mcg en voluntarios sanos.

Todo lo anterior, con el fin de solicitar Autorización 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.

3.1.7.28. TEMOZOLAMIDA 20mg CÁPSULAS DE GELATINA DURA

Expediente : 20129668
Radicado : 2017091992
Fecha : 30/06/2017
Interesado : Novartis de Colombia S.A.
Fabricante : Novartis de Colombia S.A.

Composición:
Cada cápsula contiene 20mg de Temozolamida

Forma Farmacéutica: Cápsula

El interesado solicita ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de estudios de bioequivalencia y de Biodisponibilidad para el producto de la referencia. Adicionalmente, la aprobación de estudios de disolución in vitro con el método de canastillas y el de paletas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

Allegar el certificado de análisis de los lotes utilizados en los perfiles de disolución para los productos de referencia y test.

Allegar datos primarios de los perfiles de disolución de los lotes presentados para los productos test y productos de referencia. Y el 20 % de los espectros obtenidos en los perfiles.

3.1.7.29. VAROXRED 15 mg

Expediente : 20129727
Radicado : 2017092442

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 15mg de Rivaroxaban

Forma Farmacéutica: Tabletas Recubiertas

El interesado solicita ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de Estudios de Bioequivalencia a través de Bioexención.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

-Allegar los perfiles de disolución con la respectiva validación en ausencia de surfactante y justifique el uso de laurilsulfato de sodio en los perfiles de disolución presentados (numeral 10.6, anexo técnico 1 de 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 los perfiles de disolución a los 3 pHs (pH 1.2, 4.5 y 6.8), incluyendo los datos primarios y los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema.

-Adjuntar el protocolo del estudio, incluyendo la descripción de la técnica analítica utilizada y el 20% de los cromatogramas de los perfiles de disolución comparativos.

-Allegar los certificados de análisis incluyendo la prueba de potencia para todos los lotes evaluados, tanto para el producto en estudio como para el comparador.

Tenga en cuenta que este trámite está vinculado al pronunciamiento final a los radicados: 2017092418 (20mg) y 2016184061 (10mg).

3.1.7.30. 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 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 aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.1.7.31. LEFLUNOMIDA 20 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20127508
Radicado : 2017067419
Fecha : 15/05/2017
Interesado : HB Human Bioscience S.A.S.
Fabricante : World Medicine Ilac San Ve Tic A.S

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 20mg de Leflunomida

Forma Farmacéutica: Tabletas Recubiertas

El interesado solicita ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de estudio de bioequivalencia y estudios in vitro del producto Leflunomida 20 mg tabletas recubiertas, fabricante World Medicine.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

Allegar el resultado de la inspección realizada al centro que desarrolló la fase clínica del estudio de bioequivalencia.

Allegar el soporte que demuestre que el centro que realizó la fase analítica del estudio de bioequivalencia, se encontraba certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.

Allegar información acerca del tamaño del lote y aclarar si se trata de un lote industrial o un lote piloto con el fin de evaluar el cumplimiento a lo establecido al numeral 7.3.1 del anexo 1 de la resolución 1124 de 2016.

Allegar los valores de interferencia dentro de la validación analítica, con el fin de establecer la selectividad del método

3.1.7.32. 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.

3.1.7.33. VAROXRED TAB 10 MG

Expediente : 20121065
Radicado : 2016184061
Fecha : 20/12/2017
Interesado : Dr. Reddy's Laboratories S.A.S.
Fabricante : Dr. Reddy's Laboratories Ltd

Composición: Cada tableta contiene 10mg de Ribaroxaban

Forma farmacéutica: Tableta

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios farmacocinéticos (incluyendo estudios in-vivo y estudios in-vitro), adicionalmente solicita la aprobación de inserto e información para prescribir allegado mediante radicado No. 2016184061, para el producto de las referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

-Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló 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.

-Allegar la información respecto a la prueba de efecto matriz para el nivel alto de concentración, en la validación analítica.

3.1.9 MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN

3.1.9.1 KALETRA TABLETAS 200/50 KALETRA TABLETAS 100/25 KALETRA SOLUCIÓN ORAL

Expediente : 19967068 / 19994092 / 19911481
Radicado : 2017123874 / 2017123875 / 2017123877
Fecha : 30/08/2017
Interesado : AbbVie SAS

Composición:

Cada tableta contiene 200mg de Lopinavir + 50mg de Ritonavir

Cada tableta contiene 100mg de Lopinavir + 25mg de Ritonavir
Cada mL contiene 80mg de Lopinavir + 20mg de Ritonavir

Forma farmacéutica: Tabletas, solución oral

Indicaciones:

Lopinavir/Ritonavir está indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH-1.

Contraindicaciones:

El lopinavir/ritonavir está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al lopinavir, ritonavir o a cualquiera de los excipientes.

En pacientes con insuficiencia hepática.

El lopinavir/ritonavir no debe ser coadministrado simultáneamente con fármacos que para su depuración sean altamente dependientes de la isoforma cyp3a y para los cuales las concentraciones plasmáticas elevadas están asociadas con eventos serios y/o eventos amenazantes de la vida: alfuzosina hcl, ácido fusídico, astemizol, terfenadina, blonanserina, midazolam, triazolam, ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina, metilergonovina, cisaprida, hierba de san juan, lovastatina, simvastatina, salmeterol, pimozida, sildenafil solo al ser usado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.

Advertencias y precauciones

Riesgo de prolongación de intervalo qt en el electrocardiograma:

Se han reportado casos post mercadeo de prolongación del intervalo qt y torsades de puntas, sin embargo la causalidad de kaletra no pudo ser establecida. Evitar el uso en pacientes con síndrome congénito de prolongación del qt, aquellos con hipocalcemia, y con otros medicamentos que prolonguen el intervalo qt

Interacciones del medicamento:

El lopinavir/ritonavir es un inhibidor de la isoforma cyp3a del citocromo p450. La coadministración de lopinavir/ritonavir y de medicamentos metabolizados principalmente por la isoforma cyp3a, puede resultar en aumento de las concentraciones del otro medicamento en plasma, que puede aumentar o prolongar sus efectos terapéuticos y los efectos adversos.

Agentes antimicobacterianos:

No se debe coadministrar la dosis estándar de lopinavir/ritonavir con rifampin, porque grandes disminuciones en las concentraciones de lopinavir pueden reducir significativamente el efecto terapéutico.

La coadministración de bedaquilina con inhibidores potentes de cyp3a4 puede incrementar la exposición sistémica de bedaquilina, lo cual puede aumentar potencialmente el riesgo de reacciones adversas relacionadas a la bedaquilina. La bedaquilina debe ser utilizada con precaución con lopinavir/ritonavir, únicamente si el beneficio de la coadministración es mayor al riesgo.

Antipsicóticos:

Debe ejercerse precaución cuando se coadministra lopinavir/ritonavir con quetiapina. Debido a la inhibición del cyp3a por lopinavir/ritonavir, se espera que las concentraciones de quetiapina se incrementen, lo cual puede causar toxicidades relacionadas a la quetiapina.

Corticosteroides:

El uso concomitante de lopinavir/ritonavir y fluticasona u otro glucocorticoide que sea metabolizado por la isoenzima cyp3a4, como budesonida, no es recomendado a menos que el beneficio potencial del tratamiento sopesa el riesgo de efectos sistémicos del corticosteroide, incluyendo síndrome de cushing y supresión adrenal.

El uso concomitante de lopinavir/ritonavir y propionato de fluticasona puede aumentar significativamente las concentraciones en plasma de propionato de fluticasona y reducir las concentraciones del cortisol en suero. Se han reportado efectos sistémicos de los corticosteroides, incluyendo el síndrome de cushing y supresión suprarrenal, al ser coadministrado lopinavir/ritonavir con propionato de fluticasona o budesonida, administrados por vía inhalada o intranasal.

Inhibidores de la pde-5:

No se recomienda la administración de lopinavir/ritonavir con avanafil. Debe tenerse precaución especial al prescribir el sildenafil, tadalafil o vardenafil para el tratamiento de la disfunción eréctil en pacientes que reciben lopinavir/ritonavir. En la coadministración de lopinavir/ritonavir con estos medicamentos se espera que aumenten sustancialmente sus concentraciones, resultando en incrementados eventos adversos asociados, tales como hipotensión y erección prolongada. El

uso concomitante del sildenafil con el lopinavir/ritonavir está contraindicado en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (pah, por sus siglas en inglés).

Productos herbales:

Los pacientes tratados con lopinavir/ritonavir no deben usar productos que contengan la hierba de san juan (*hypericum perforatum*), porque puede esperarse que la coadministración disminuya las concentraciones en plasma de los inhibidores de la proteasa. Esto puede resultar en una pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia al lopinavir o a la clase terapéutica de los inhibidores de la proteasa.

Inhibidores de la hmg-coa reductasa:

Está contraindicado el uso simultáneo de lopinavir/ritonavir con la lovastatina o la simvastatina.

Debe tenerse precaución al usar simultáneamente los inhibidores de la proteasa del vih, incluyendo el lopinavir/ritonavir, con la rosuvastatina o con otros inhibidores de la hmg-coa reductasa, que son metabolizados por la isoforma cyp3a4 (por ejemplo, la atorvastatina), ya que se puede aumentar el potencial de reacciones serias, tales como miopatía, incluyendo la rabdomiólisis.

Tipranavir:

En un estudio clínico doblemente reforzado de terapia combinada del inhibidor de la proteasa, en el tratamiento múltiple de adultos vih positivo, experimentados con la terapia, el tipranavir (500 mg administrados dos veces diarias) con ritonavir (200 mg administrados dos veces diarias), coadministrados con lopinavir/ritonavir (400/100 mg dos veces al día), resultó en una reducción del 55% y del 70% en los valores del área bajo la curva (abc) y concentración mínima (cmín) respectivamente, de lopinavir. Por consiguiente, no se recomienda la administración concomitante de lopinavir/ritonavir y el tipranavir, con una baja dosis del ritonavir.

Toxicidad en recién nacidos prematuros:

Una dosis segura y eficaz de lopinavir/ritonavir solución oral en la población de recién nacidos prematuros no ha sido establecida. Lopinavir/ritonavir solución oral contiene los excipientes alcohol (42,4% v / v) y propilenglicol (15,3% w/v). Lopinavir/ritonavir solución oral no debe utilizarse en recién nacidos prematuros en el período postnatal inmediato, debido a la posible toxicidad. Cuando se administra concomitantemente con propilenglicol, el etanol inhibe competitivamente el

metabolismo de propilenglicol, que puede llevar a concentraciones elevadas. Los recién nacidos prematuros pueden tener un mayor riesgo de eventos adversos asociados al propilenglicol debido a la disminución de la capacidad para metabolizar el propilenglicol, lo que conduce a la acumulación y el potencial de efectos adversos. Las cantidades totales de alcohol y propilenglicol de todos los medicamentos que se van a administrar a los infantes debe ser tomado en cuenta para evitar la toxicidad de los excipientes. Los infantes deben ser vigilados de cerca por el aumento de la osmolaridad sérica y la creatinina sérica y la toxicidad relacionada con lopinavir/ritonavir solución oral, incluyendo: hiperosmolaridad, con o sin acidosis láctica, toxicidad renal, depresión del SNC (incluyendo estupor, coma y apnea), convulsiones, hipotonía, arritmias cardíacas y cambios en el ECG, y la hemólisis.

Casos postcomercialización de toxicidad cardíaca que amenazan la vida (incluyendo bloqueo AV completo, bradicardia, y cardiomiopatía), acidosis láctica, insuficiencia renal aguda, depresión del SNC y complicaciones respiratorias que puede conducir a la muerte han sido reportados, sobre todo en los recién nacidos prematuros que recibieron lopinavir/ritonavir solución oral.

Diabetes mellitus-hiperglucemia:

Durante la vigilancia postmercado se reportó una nueva aparición de la diabetes mellitus, exacerbación de la diabetes mellitus preexistente e hiperglucemia, en pacientes infectados con VIH que recibían terapia con un inhibidor de la proteasa. Algunos pacientes requerían iniciación o ajuste de la dosis de insulina o agentes hipoglucémicos para el tratamiento de estos eventos. En algunos casos ocurrió cetoacidosis diabética. En aquellos pacientes que descontinuaron la terapia con un inhibidor de la proteasa, persistió la hiperglucemia en algunos casos. Debido a que estos eventos se reportaron voluntariamente durante la práctica clínica, no pueden hacerse estimados de la frecuencia y no se ha establecido una relación causal entre la terapia con un inhibidor de la proteasa y estos eventos. Se debe considerar la monitorización de los niveles de glucosa en sangre.

Pancreatitis:

Se ha observado pancreatitis en los pacientes que reciben terapia con lopinavir/ritonavir, incluyendo aquellos que desarrollaron elevaciones marcadas en los triglicéridos. En algunos casos se observaron fatalidades. Aunque no se ha establecido una relación causal al lopinavir/ritonavir, elevaciones marcadas en los triglicéridos son un factor de riesgo para el desarrollo de la pancreatitis. Los pacientes con una enfermedad avanzada por VIH pueden estar en un riesgo incrementado de triglicéridos elevados y de pancreatitis y los pacientes con una

historia de pancreatitis pueden tener un mayor riesgo de recurrencia durante la terapia con el lopinavir/ritonavir.

Insuficiencia hepática:

El lopinavir/ritonavir se metaboliza principalmente por el hígado. Por consiguiente, debe ejercerse precaución al administrar este fármaco a pacientes con deterioro de la función hepática. No se ha estudiado el lopinavir/ritonavir en pacientes con insuficiencia hepática severa. Los datos farmacocinéticos sugieren aumentos en las concentraciones de lopinavir en plasma de aproximadamente el 30%, así como también disminuciones en los enlaces de las proteínas del plasma en los pacientes coinfectados por vih y por el virus de la hepatitis c, con deterioro hepático leve a moderado. Los pacientes con hepatitis b o c subyacente o elevaciones marcadas en las transaminasas antes del tratamiento, pueden estar en riesgo incrementado de desarrollar elevaciones posteriores de las transaminasas. Existen reportes postmercado de disfunción hepática, incluyendo algunas fatalidades. Éstas han ocurrido generalmente en pacientes con enfermedad avanzada por vih que toman múltiples medicaciones concomitantes para tratar la hepatitis crónica o la cirrosis subyacente. No se ha establecido una relación causal con la terapia con el lopinavir/ritonavir. Elevación de las transaminasas, con o sin elevación de los niveles de bilirrubina fueron reportadas en pacientes con vih-1 mono-infectados y no infectados a los 7 días después del inicio de lopinavir/ritonavir en combinación con otros agentes antirretrovirales. En algunos casos, la disfunción hepática fue grave, sin embargo una relación causal definitiva con lopinavir/ritonavir no ha sido establecida.

Debe considerarse un control incrementado de las enzimas ast/alt en estos pacientes, especialmente durante los primeros meses del tratamiento con el lopinavir/ritonavir.

Resistencia - resistencia cruzada:

Se han observado varios grados de resistencia cruzada entre los inhibidores de la proteasa. El efecto de la terapia con el lopinavir/ritonavir sobre la eficacia de los inhibidores de la proteasa administrados posteriormente está bajo investigación.

Hemofilia:

Existen reportes de sangrado incrementado, incluyendo hematomas espontáneos en la piel y hemartrosis en pacientes con hemofilia tipo a y b tratados con inhibidores de la proteasa. En algunos pacientes se administró adicionalmente el

factor viii.

En más de la mitad de casos reportados, el tratamiento con inhibidores de la proteasa continuó o se reintrodujo. No se ha establecido una relación causal o un mecanismo de acción entre la terapia con el inhibidor de la proteasa y estos eventos.

Prolongación del intervalo pr:

El lopinavir/ritonavir ha mostrado causar una prolongación asintomática modesta del intervalo pr en algunos pacientes. Existen raros reportes de un bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado, en pacientes con enfermedad cardíaca estructural subyacente y anomalías preexistentes en el sistema de conducción o en pacientes que reciben medicaciones conocidas por prolongar el intervalo pr (tales como el verapamilo o el atazanavir), en pacientes que reciben el lopinavir/ritonavir. El lopinavir/ritonavir debe ser usado con precaución en tales pacientes.

Elevación de los lípidos:

El tratamiento con el lopinavir/ritonavir ha resultado en aumentos en la concentración del colesterol total y de los triglicéridos. Debe hacerse un análisis de los triglicéridos y del colesterol antes de comenzar la terapia con el lopinavir/ritonavir y a intervalos periódicos durante la terapia. Los trastornos de los lípidos se deben manejar clínicamente, según se considere apropiado.

Síndrome de reconstitución inmune:

Se ha reportado síndrome de reconstitución inmune en pacientes infectados por el VIH tratados en combinación con una terapia antirretroviral, incluyendo el lopinavir/ritonavir. Durante la fase inicial de la combinación del tratamiento antirretroviral, cuando el sistema inmune responde, los pacientes pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a las infecciones oportunistas asintomáticas o residuales (tales como la infección con el *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* o tuberculosis) que pueden requerir una evaluación posterior y tratamiento.

Los desórdenes autoinmunes (tales como la enfermedad de Graves, polimiositis y el síndrome de Guillain-Barré) se han reportado que ocurren también en el establecimiento de la reconstitución autoinmune, sin embargo, el tiempo para su comienzo es más variable y puede ocurrir varios meses luego de iniciado el tratamiento.

Uso geriátrico:

Los estudios clínicos de lopinavir/ritonavir no incluyeron números suficientes de individuos de 65 años o más, para determinar si ellos responden diferentemente de los individuos más jóvenes. En general, debe tenerse precaución adecuada en la administración y el control de lopinavir/ritonavir, en pacientes ancianos que reflejen mayor frecuencia de una reducida función hepática, renal o cardíaca y de una enfermedad concomitante u otra terapia con fármacos.

Uso pediátrico:

No se han establecido los perfiles farmacocinéticos ni de seguridad de lopinavir/ritonavir en pacientes pediátricos menores de 6 meses de edad. En pacientes infectados por el VIH de 6 meses a 18 años de edad, el perfil de evento adverso observado durante estudios clínicos fue similar al de los pacientes adultos. El régimen de dosificación de lopinavir/ritonavir en una sola dosis diaria no debe ser utilizado en pacientes pediátricos.

Solicitud:

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de interacciones.
- Inserto versión CCDS 03080217, Febrero 2017
- Información para prescribir versión CCDS 03080217, Febrero 2017

Nueva dosificación:

Población pediátrica

■ Tabletas

El régimen de dosificación de Lopinavir/Ritonavir en una sola dosis diaria, no debe ser utilizado en pacientes pediátricos. La dosis de adultos de las tabletas de Lopinavir/Ritonavir (400/100 mg BID), sin la administración simultánea del efavirenz, nevirapina, nelfinavir o amprenavir, puede ser usada en niños cuyo peso corporal sea 35 Kg o mayor o cuya área de superficie corporal (ASC) sea 1.4 m² o mayor. Para niños cuyo peso sea menor de 35 Kg o su ASC esté entre 0,6 y 1,4 m² y puedan deglutir las tabletas, pueden referirse a la siguiente tabla que muestra la dosificación de las tabletas. Lopinavir/Ritonavir solución oral está disponible para niños con un ASC menor de 0,6 m² o para aquellos niños incapaces de deglutir una tableta.

El área de superficie corporal puede calcularse con la siguiente ecuación:

$$ASC (m^2) = \sqrt{\frac{Altura (cm) \times Peso (Kg)}{3600}}$$

La siguiente tabla contiene las pautas de dosificación de las tabletas de Lopinavir/Ritonavir 100/25 mg, basadas en el área de superficie corporal (ASC):

Pautas de dosificación pediátrica, basadas en el ASC, sin la administración concomitante del efavirenz, nevirapina, nelfinavir ni amprenavir	
Área de superficie corporal (m ²)*	Número de tabletas recomendadas de 100/25 mg, administradas dos veces al día
≥ 0.6 a <0.9	2 tabletas (200/50 mg)
≥ 0.9 a <1.4	3 tabletas (300/75 mg)
≥1.4	4 tabletas (400/100 mg)

(*) El área de superficie corporal puede calcularse con la ecuación anterior.

- Terapia concomitante: efavirenz, nevirapina, nelfinavir o amprenavir

La siguiente tabla contiene las pautas de dosificación para las tabletas de Lopinavir/Ritonavir 100/25 mg, basadas en el área de superficie corporal (ASC) y cuando se usa como terapia combinada con el efavirenz, nelfinavir o amprenavir en niños:

Pautas de dosificación pediátrica, basadas en el ASC, con la administración concomitante del efavirenz, nevirapina, nelfinavir o amprenavir	
Área de superficie corporal (m ²)*	Número de tabletas recomendadas de 100/25 mg, administradas dos veces al día
≥ 0.6 a <0.8	2 tabletas (200/50 mg)
≥ 0.8 a <1.2	3 tabletas (300/75 mg)
≥ 1.2 a <1.7	4 tabletas (400/100 mg)
≥1.7	5 tabletas (500/125 mg)

La siguiente tabla contiene las guías de dosificación para las tabletas de Lopinavir/Ritonavir 100/25 mg, basadas en el peso corporal:

Guías de dosificación pediátrica, basadas en el peso corporal, sin la administración concomitante del efavirenz, nevirapina, nelfinavir ni amprenavir	
Peso corporal (Kg)	Número de tabletas de 100/25 mg, administradas dos veces al día
7 a <15 Kg	No son recomendadas las tabletas sino la solución oral
15 a 25 Kg	2
>25 a 35 Kg	3
>35 Kg	4*
(*) Alternativamente pueden usarse dos tabletas de 200/50 mg para administrar la dosis en estos pacientes que puedan deglutir tabletas más grandes	

☐ Terapia concomitante: efavirenz, nevirapina, nelfinavir o amprenavir

La siguiente tabla contiene las pautas de dosificación para las tabletas de Lopinavir/Ritonavir 100/25 mg, basadas en el peso corporal y cuando se usa como terapia combinada con el efavirenz, nevirapina, nelfinavir o amprenavir en niño.

Guías de dosificación pediátrica, basadas en el peso corporal, con la administración concomitante del efavirenz, nevirapina, nelfinavir o amprenavir	
Peso corporal (Kg)	Número de tabletas de 100/25 mg, administradas dos veces al día
7 a <15 Kg	No son recomendadas las tabletas sino la solución oral
15 a 20 Kg	2
>20 a 30 Kg	3
>30 Kg a 45 Kg	4*
>45 Kg	5
(*) Alternativamente pueden usarse dos tabletas de 200/50 mg para administrar la dosis en estos pacientes que puedan deglutir tabletas más grandes.	

Lopinavir/Ritonavir solución oral está disponible para los pacientes que no pueden tomar la formulación de tabletas.

- Solución oral

Lopinavir / ritonavir no debe ser administrado una vez al día en pacientes pediátricos. Es recomendado que el prescriptor calcule la dosis de miligramo apropiada para cada niño individualmente y determine el volumen correspondiente.

de solución o el número de cápsulas de gel blando. La dosis se debe administrar usando una jeringa calibrada para dosificación oral. Las cantidades totales de alcohol y de propilenoglicol de todos los medicamentos, incluyendo Lopinavir/Ritonavir solución oral, que se van a administrar a los infantes debe ser tomado en cuenta para evitar la toxicidad de estos excipientes.

Recomendaciones de dosificación en pacientes pediátricos (14 días a 6 meses de edad):

La dosis recomendada de lopinavir / ritonavir solución oral es de 16/4 mg / kg o 300/75 mg / m² dos veces al día con los alimentos. Se recomienda que el lopinavir / ritonavir no se administre en combinación con amprenavir, efavirenz, nevirapina o nelfinavir en pacientes menores de 6 meses de edad.

Recomendaciones de dosificación en pacientes pediátricos (> 6 meses a <18 años de edad):

La dosis recomendada de Lopinavir/Ritonavir es 230/57,5 mg/m² administrada dos veces al día con los alimentos, hasta una dosis máxima de 400/100 mg administrados dos veces al día. La dosis de 230/57,5 mg/m² puede ser insuficiente en algunos niños al ser coadministrada con nevirapina, nelfinavir, amprenavir o efavirenz. Un aumento de la dosis de Lopinavir/Ritonavir a 300/75 mg/m² es necesario en estos pacientes.

La siguiente tabla contiene pautas de dosificación para la solución oral de lopinavir / ritonavir basada el peso corporal en niños > 6 meses a <18 años de edad:

Pautas de dosificación pediátrica de la solución oral de lopinavir/ritonavir, basadas en el ASC, sin la administración concomitante del efavirenz, nevirapina, nelfinavir ni amprenavir > 6 meses a <18 años de edad	
Área de superficie corporal (m²)*	Dosis administrada dos veces al día (230/57.5 mg/m²)
0.25	0.7 mL (57.5/14.4 mg)

0.50	1.4 mL (115/28.8 mg)
0.75	2.2 mL (72.5/43.1 mg)
1.00	2.9 mL (230/57.5 mg)
1.25	3.6 mL (287.5/71.9 mg)
1.50	4.3 mL (345/86.3 mg)
1.70	5.0 mL (402.5/100.6 mg)
(*) El área de superficie corporal puede calcularse con la ecuación anterior.	

La dosificación recomendada de la solución oral de Lopinavir/Ritonavir es 12/3 mg/Kg para niños con peso corporal de <15 Kg y 10/2.5 mg/Kg para niños con pesos corporales mayores o igual a 15 a 40 Kg (aproximadamente equivalente a 230/57.5 mg/m²); administrados dos veces al día con los alimentos, hasta una dosis máxima de 400/100 mg en niños cuyo peso corporal es mayor de 40 Kg (5.0 mL) administradas dos veces al día.

La siguiente tabla contiene pautas de dosificación para la solución oral de lopinavir / ritonavir basada el peso corporal en niños > 6 meses a <18 años de edad:

Pautas de dosificación pediátrica, basadas en el peso corporal, sin la administración concomitante del efavirenz, nevirapina, nelfinavir ni amprenavir > 6 meses a <18 años de edad		
Peso corporal (Kg)	Dosis (mg/Kg)*	Volumen de solución oral B.I.D. (80 mg de lopinavir / 20 mg de ritonavir por mL)

<15 Kg	12 mg/Kg B.I.D.	
7 Kg a 10 Kg		1.25 mL
>10 Kg a <15 Kg		1.75 mL
15 Kg a 40 Kg	10 mg/Kg B.I.D.	
15 Kg a 20 Kg		2.25 mL
>20 Kg a 25 Kg		2.75 mL
>25 Kg a 30 Kg		3.50 mL
>30 Kg a 35 Kg		4.00 mL
>35 Kg a 40 Kg		4.75 mL
>40 Kg	Dosis para adultos	5.0 mL)
(*) La dosis se basó en el componente lopinavir de la solución de Lopinavir/Ritonavir (80 mg/20 mg por mL) Nota: como recomendación usar la dosis para adultos en niños mayores de 12 años de edad		

Terapia concomitante: efavirenz, nevirapina, nelfinavir o amprenavir

Debe considerarse un aumento de la dosis de la solución oral de Lopinavir/Ritonavir a 13/3.25 mg/Kg para niños de peso corporal <15 Kg y 11/2.75

mg/Kg para niños de 15 a 45 Kg de peso corporal, administrada dos veces al día con los alimentos, hasta una dosis máxima de 533/133 mg en niños mayores de 45 Kg de peso corporal, administrada dos veces al día, al ser usadas en combinación con el efavirenz, nevirapina, amprenavir o nelfinavir. La siguiente tabla contiene las pautas de dosificación para la solución oral de Lopinavir/Ritonavir, basada en el peso corporal, cuando se usa en combinación con efavirenz, nevirapina, amprenavir o nelfinavir en el tratamiento de niños > 6 meses a <18 años de edad.

Pautas de dosificación pediátrica, basadas en el peso corporal, con la administración concomitante del efavirenz, nevirapina, nelfinavir o amprenavir > 6 meses a <18 años de edad		
Peso corporal (Kg)	Dosis (mg/Kg)*	Volumen de solución oral B.I.D. (80 mg de lopinavir / 20 mg de ritonavir por mL)
<15 Kg	13 mg/Kg B.I.D.	
7 Kg a 10 Kg		1.50 mL
>10 Kg a <15 Kg		2.00 mL
15 Kg a 45 Kg	11 mg/Kg B.I.D.	
15 Kg a 20 Kg		2.50 mL
>20 Kg a		3.25 mL

25 Kg		
>25 Kg a 30 Kg		4.00 mL
>30 Kg a 35 Kg		4.50 mL
>35 Kg a 40 Kg		5.0 mL ()
>40 Kg a 45 Kg		5.75 mL
>45 Kg	Dosis para adultos	6.5 mL 4)
(*) La dosis se basó en el componente lopinavir de la solución de Lopinavir/Ritonavir (80 mg/20 mg por mL) Nota: como recomendación usar la dosis para adultos en niños mayores de 12 años de edad.		

El uso de solución oral con una sonda de alimentación

La dosis prescrita de la solución oral de lopinavir/ritonavir se puede administrar a través de una sonda de alimentación. Siga las instrucciones de la sonda de alimentación para administrar el medicamento. Los productos que contienen alcohol, como lopinavir/ritonavir, no se recomiendan su uso con sondas de alimentación de poliuretano debido a la incompatibilidad potencial.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

KALETRA 100/25 Y SOLUCION ORAL (Uso pediátrico)

Contraindicaciones

El Lopinavir/Ritonavir está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al lopinavir, ritonavir o a cualquiera de los excipientes.

En Pacientes con insuficiencia hepática.

El Lopinavir/Ritonavir no debe ser coadministrado simultáneamente con fármacos que para su depuración sean altamente dependientes de la isoforma CYP3A y para los cuales las concentraciones plasmáticas elevadas están asociadas con eventos serios y/o eventos amenazantes de la vida. Estos fármacos aparecen listados en la Tabla 1

Tabla 1	
Fármacos que no se deben coadministrar con Lopinavir/Ritonavir	
Clase de Fármaco	Fármaco dentro de la clase que no debe coadministrarse
Antagonistas del Adrenoreceptor alfa 1	Alfuzosin HCl
Antianginoso	Ranolazina
Antiarrítmicos	Dronedarona
Antibióticos	Acido fusídico
Antigotosos	Colchicina en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática
Antihistamínicos	Astemizol, terfenadina
Antipsicóticos	Blonanserin, lurasidona, pimozida
Benzodiacepinas	Midazolam, triazolam
Derivados del ergot	Ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina, metilergonovina

Agente para la motilidad gastrointestinal	Cisaprida
Producto herbal	Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)
Antivirales de acción directa contra la hepatitis C	Elbasvir/ grazoprevir
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa	Lovastatina, simvastatina
Agonista del receptor beta 2-adrenérgico de acción prolongada	Salmeterol
Inhibidor de la enzima PDE-5	Sildenafil* (Revatio®) solo al ser usado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (PAH, por sus siglas en inglés)
(*) Ver las Secciones “Advertencias y precauciones” e “Interacciones del medicamento” para la coadministración del sildenafil en pacientes con disfunción eréctil.	

Advertencias y precauciones

Riesgo de prolongación de intervalo QT en el electrocardiograma.

Se han reportado casos post mercadeo de prolongación del intervalo QT y Torsades de puntas, sin embargo la causalidad de Kaletra no pudo ser establecida. Evitar el uso en pacientes con síndrome congénito de prolongación del QT, aquellos con hipocalcemia, y con otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT

Interacciones del medicamento

El Lopinavir/Ritonavir es un inhibidor de la isoforma CYP3A del citocromo P450.

La coadministración de Lopinavir/Ritonavir y de medicamentos metabolizados principalmente por la isoforma CYP3A, puede resultar en aumento de las

concentraciones del otro medicamento en plasma, que puede aumentar o prolongar sus efectos terapéuticos y los efectos adversos.

Agentes antiagregantes

Se han reportado interacciones amenazantes de la vida y fatales, en pacientes tratados con colchicina e inhibidores potentes de CYP3A, como ritonavir.

Agentes antimicobacterianos

No se debe coadministrar la dosis estándar de Lopinavir/Ritonavir con rifampin, porque grandes disminuciones en las concentraciones de Lopinavir pueden reducir significativamente el efecto terapéutico.

La coadministración de bedaquilina con inhibidores potentes de CYP3A4 puede incrementar la exposición sistémica de bedaquilina, lo cual puede aumentar potencialmente el riesgo de reacciones adversas relacionadas a la bedaquilina. La bedaquilina debe ser utilizada con precaución con Lopinavir/Ritonavir, únicamente si el beneficio de la coadministración es mayor al riesgo.

La coadministración de delamanida con un inhibidor potente de CYP3A4 (Lopinavir/Ritonavir) puede incrementar ligeramente la exposición al metabolito de delamanida, el cual ha sido asociado con prolongación del intervalo QTc. Por tanto, si se considera necesaria la coadministración de delamanida con Lopinavir/Ritonavir, se recomienda la monitorización frecuente del Electrocardiograma (ECG) durante todo el periodo de tratamiento con delamanida.

Antipsicóticos

Debe ejercerse precaución cuando se coadministra Lopinavir/Ritonavir con quetiapina. Debido a la inhibición del CYP3A por Lopinavir/Ritonavir, se espera que las concentraciones de quetiapina se incrementen, lo cual puede causar toxicidades relacionadas a la quetiapina.

Corticosteroides

El uso concomitante de Lopinavir/Ritonavir y fluticasona, budesonida, triamcinolona u otro glucocorticoide, inhalado, inyectable o intranasal que sea metabolizado por la isoenzima CYP3A4, no es recomendado a menos que el beneficio potencial del tratamiento sopesa el riesgo de efectos sistémicos del corticosteroide, incluyendo síndrome de Cushing y supresión adrenal.

El uso concomitante de Lopinavir/Ritonavir y Propionato de fluticasona puede aumentar significativamente las concentraciones en plasma de Propionato de fluticasona y reducir las concentraciones del cortisol en suero. Se han reportado efectos sistémicos de los corticosteroides, incluyendo el síndrome de Cushing y supresión suprarrenal, al ser coadministrado Lopinavir/Ritonavir con Propionato de

fluticasona o budesonida, administrados por vía inhalada o intranasal, o con triamcinolona inyectable.

Inhibidores de la PDE-5

No se recomienda la administración de Lopinavir/Ritonavir con avanafil. Debe tenerse precaución especial al prescribir el sildenafil, tadalafil o vardenafil para el tratamiento de la disfunción eréctil en pacientes que reciben Lopinavir/Ritonavir. En la coadministración de Lopinavir/Ritonavir con estos medicamentos se espera que aumenten sustancialmente sus concentraciones, resultando en incrementados eventos adversos asociados, tales como hipotensión y erección prolongada. El uso concomitante del sildenafil con el Lopinavir/Ritonavir está contraindicado en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (PAH, por sus siglas en inglés).

Productos herbales

Los pacientes tratados con Lopinavir/Ritonavir no deben usar productos que contengan la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), porque puede esperarse que la coadministración disminuya las concentraciones en plasma de los inhibidores de la proteasa. Esto puede resultar en una pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia al lopinavir o a la clase terapéutica de los inhibidores de la proteasa.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa

Está contraindicado el uso simultáneo de Lopinavir/Ritonavir con la lovastatina o la simvastatina.

Debe tenerse precaución al usar simultáneamente los inhibidores de la proteasa del VIH, incluyendo el Lopinavir/Ritonavir, con la rosuvastatina o con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, que son metabolizados por la isoforma CYP3A4 (por ejemplo, la atorvastatina), ya que se puede aumentar el potencial de reacciones serias, tales como miopatía, incluyendo la rabdomiólisis.

Tipranavir

En un estudio clínico doblemente reforzado de terapia combinada del inhibidor de la proteasa, en el tratamiento múltiple de adultos VIH positivo, experimentados con la terapia, el tipranavir (500 mg administrados dos veces diarias) con ritonavir (200 mg administrados dos veces diarias), coadministrados con Lopinavir/Ritonavir (400/100 mg dos veces al día), resultó en una reducción del 55% y del 70% en los valores del Área bajo la Curva (ABC) y Concentración mínima (C_{mín}) respectivamente, de Lopinavir. Por consiguiente, no se recomienda la administración concomitante de Lopinavir/Ritonavir y el tipranavir, con una baja dosis del ritonavir.

Toxicidad en recién nacidos prematuros

Una dosis segura y eficaz de Lopinavir/Ritonavir solución oral en la población de recién nacidos prematuros no ha sido establecida. Lopinavir/Ritonavir solución oral contiene los excipientes alcohol (42,4% v / v) y propilenglicol (15,3% w / v). Lopinavir/Ritonavir solución oral no debe utilizarse en recién nacidos prematuros en el período postnatal inmediato, debido a la posible toxicidad. Cuando se administra concomitantemente con propilenglicol, el etanol inhibe competitivamente el metabolismo de propilenglicol, que puede llevar a concentraciones elevadas. Los recién nacidos prematuros pueden tener un mayor riesgo de eventos adversos asociados al propilenglicol debido a la disminución de la capacidad para metabolizar el propilenglicol, lo que conduce a la acumulación y el potencial de efectos adversos. Las cantidades totales de alcohol y propilenglicol de todos los medicamentos que se van a administrar a los infantes debe ser tomado en cuenta para evitar la toxicidad de los excipientes. Los infantes deben ser vigilados de cerca por el aumento de la osmolaridad sérica y la creatinina sérica y la toxicidad relacionada con Lopinavir/Ritonavir solución oral, incluyendo: hiperosmolaridad, con o sin acidosis láctica, toxicidad renal, depresión del SNC (incluyendo estupor, coma y apnea), convulsiones, hipotonía, arritmias cardíacas y cambios en el ECG, y la hemólisis.

Casos postcomercialización de toxicidad cardíaca que amenazan la vida (incluyendo bloqueo AV completo, bradicardia, y cardiomiopatía), acidosis láctica, insuficiencia renal aguda, depresión del SNC y complicaciones respiratorias que puede conducir a la muerte han sido reportados, sobre todo en los recién nacidos prematuros que recibieron Lopinavir/Ritonavir solución oral.

Diabetes mellitus-hiperglucemia

Durante la vigilancia postmercado se reportó una nueva aparición de la diabetes mellitus, exacerbación de la diabetes mellitus preexistente e hiperglucemia, en pacientes infectados con VIH que recibían terapia con un inhibidor de la proteasa. Algunos pacientes requerían iniciación o ajuste de la dosis de insulina o agentes hipoglucémicos para el tratamiento de estos eventos. En algunos casos ocurrió cetoacidosis diabética. En aquellos pacientes que descontinuaron la terapia con un inhibidor de la proteasa, persistió la hiperglucemia en algunos casos. Debido a que estos eventos se reportaron voluntariamente durante la práctica clínica, no pueden hacerse estimados de la frecuencia y no se ha establecido una relación causal entre la terapia con un inhibidor de la proteasa y estos eventos. Se debe considerar la monitorización de los niveles de glucosa en sangre.

Pancreatitis

Se ha observado pancreatitis en los pacientes que reciben terapia con Lopinavir/Ritonavir, incluyendo aquellos que desarrollaron elevaciones marcadas en los triglicéridos. En algunos casos se observaron fatalidades. Aunque no se ha establecido una relación causal al Lopinavir/Ritonavir, elevaciones marcadas en

los triglicéridos son un factor de riesgo para el desarrollo de la pancreatitis. Los pacientes con una enfermedad avanzada por VIH pueden estar en un riesgo incrementado de triglicéridos elevados y de pancreatitis y los pacientes con una historia de pancreatitis pueden tener un mayor riesgo de recurrencia durante la terapia con el Lopinavir/Ritonavir.

Insuficiencia hepática

El Lopinavir/Ritonavir se metaboliza principalmente por el hígado. Por consiguiente, debe ejercerse precaución al administrar este fármaco a pacientes con deterioro de la función hepática. No se ha estudiado el Lopinavir/Ritonavir en pacientes con insuficiencia hepática severa. Los datos farmacocinéticos sugieren aumentos en las concentraciones de Lopinavir en plasma de aproximadamente el 30%, así como también disminuciones en los enlaces de las proteínas del plasma en los pacientes coinfectados por VIH y por el virus de la hepatitis C, con deterioro hepático leve a moderado. Los pacientes con hepatitis B o C subyacente o elevaciones marcadas en las transaminasas antes del tratamiento, pueden estar en riesgo incrementado de desarrollar elevaciones posteriores de las transaminasas. Existen reportes postmercado de disfunción hepática, incluyendo algunas fatalidades. Éstas han ocurrido generalmente en pacientes con enfermedad avanzada por VIH que toman múltiples medicaciones concomitantes para tratar la hepatitis crónica o la cirrosis subyacente. No se ha establecido una relación causal con la terapia con el Lopinavir/Ritonavir. Elevación de las transaminasas, con o sin elevación de los niveles de bilirrubina fueron reportadas en pacientes con VIH-1 mono-infectados y no infectados a los 7 días después del inicio de Lopinavir/Ritonavir en combinación con otros agentes antirretrovirales. En algunos casos, la disfunción hepática fue grave, sin embargo una relación causal definitiva con Lopinavir/Ritonavir no ha sido establecida.

Debe considerarse un control incrementado de las enzimas AST/ALT en estos pacientes, especialmente durante los primeros meses del tratamiento con el Lopinavir/Ritonavir.

Resistencia - resistencia cruzada

Se han observado varios grados de resistencia cruzada entre los inhibidores de la proteasa. El efecto de la terapia con el Lopinavir/Ritonavir sobre la eficacia de los inhibidores de la proteasa administrados posteriormente está bajo investigación.

Hemofilia

Existen reportes de sangrado incrementado, incluyendo hematomas espontáneos en la piel y hemartrosis en pacientes con hemofilia tipo A y B tratados con inhibidores de la proteasa. En algunos pacientes se administró adicionalmente el

factor VIII.

En más de la mitad de casos reportados, el tratamiento con inhibidores de la proteasa continuó o se reintrodujo. No se ha establecido una relación causal o un mecanismo de acción entre la terapia con el inhibidor de la proteasa y estos eventos.

Prolongación del intervalo PR

El Lopinavir/Ritonavir ha mostrado causar una prolongación asintomática modesta del intervalo PR en algunos pacientes. Existen raros reportes de un bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado, en pacientes con enfermedad cardíaca estructural subyacente y anormalidades preexistentes en el sistema de conducción o en pacientes que reciben medicaciones conocidas por prolongar el intervalo PR (tales como el verapamilo o el atazanavir), en pacientes que reciben el Lopinavir/Ritonavir. El Lopinavir/Ritonavir debe ser usado con precaución en tales pacientes.

Elevación de los lípidos

El tratamiento con el Lopinavir/Ritonavir ha resultado en aumentos en la concentración del colesterol total y de los triglicéridos. Debe hacerse un análisis de los triglicéridos y del colesterol antes de comenzar la terapia con el Lopinavir/Ritonavir y a intervalos periódicos durante la terapia. Los trastornos de los lípidos se deben manejar clínicamente, según se considere apropiado.

Síndrome de reconstitución inmune

Se ha reportado síndrome de reconstitución inmune en pacientes infectados por el VIH tratados en combinación con una terapia antirretroviral, incluyendo el Lopinavir/Ritonavir. Durante la fase inicial de la combinación del tratamiento antirretroviral, cuando el sistema inmune responde, los pacientes pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a las infecciones oportunistas asintomáticas o residuales (tales como la infección con el *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* pneumonia o tuberculosis) que pueden requerir una evaluación posterior y tratamiento.

Los desórdenes autoinmunes (tales como la enfermedad de Graves, polimiositis y el síndrome de Guillain-Barré) se han reportado que ocurren también en el establecimiento de la reconstitución autoinmune, sin embargo, el tiempo para su comienzo es más variable y puede ocurrir varios meses luego de iniciado el tratamiento.

Uso geriátrico

Los estudios clínicos de Lopinavir/Ritonavir no incluyeron números suficientes de individuos de 65 años o más, para determinar si ellos responden diferentemente de los individuos más jóvenes. En general, debe tenerse precaución adecuada en la administración y el control de Lopinavir/Ritonavir, en pacientes ancianos que

reflejen mayor frecuencia de una reducida función hepática, renal o cardíaca y de una enfermedad concomitante u otra terapia con fármacos.

Uso pediátrico

No se han establecido la seguridad, la eficacia y los perfiles farmacocinéticos de lopinavir / ritonavir en pacientes pediátricos menores de 14 días de edad. Para el uso pediátrico de la solución oral de Lopinavir/Ritonavir. En pacientes infectados por el VIH de 14 días a 18 años de edad, el perfil de evento adverso observado durante estudios clínicos fue similar al de los pacientes adultos. El régimen de dosificación de Lopinavir/Ritonavir en una sola dosis diaria no debe ser utilizado en pacientes pediátricos.”

KALETRA 100/25 Y SOLUCION ORAL (Uso pediátrico)

Contraindicaciones

El Lopinavir/Ritonavir está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al lopinavir, ritonavir o a cualquiera de los excipientes.

En Pacientes con insuficiencia hepática.

El Lopinavir/Ritonavir no debe ser coadministrado simultáneamente con fármacos que para su depuración sean altamente dependientes de la isoforma CYP3A y para los cuales las concentraciones plasmáticas elevadas están asociadas con eventos serios y/o eventos amenazantes de la vida. Estos fármacos aparecen listados en la Tabla 1.

Tabla 1	
Fármacos que no se deben coadministrar con Lopinavir/Ritonavir	
Clase de Fármaco	Fármaco dentro de la clase que no debe coadministrarse
Antagonistas del Adrenoreceptor alfa 1	Alfuzosin HCl

Antianginoso	Ranolazina
Antiarrítmicos	Dronedarona
Antibióticos	Acido fusídico
Antigotosos	Colchicina en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática
Antihistamínicos	Astemizol, terfenadina
Antipsicóticos	Blonanserin, lurasidona, pimozida
Benzodiacepinas	Midazolam, triazolam
Derivados del ergot	Ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina, metilergonovina
Agente para la motilidad gastrointestinal	Cisaprida
Producto herbal	Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)
Antivirales de acción directa contra la hepatitis C	Elbasvir/ grazoprevir
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa	Lovastatina, simvastatina
Agonista del receptor beta 2-adrenérgico de acción prolongada	Salmeterol
Inhibidor de la enzima PDE-5	Sildenafil* (Revatio®) solo al ser usado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (PAH) por sus

	siglas en inglés)
(*) Ver las Secciones “Advertencias y precauciones” e “Interacciones del medicamento” para la coadministración del sildenafil en pacientes con disfunción eréctil.	

Advertencias Y Precauciones

Riesgo de prolongación de intervalo QT en el electrocardiograma.

Se han reportado casos post mercadeo de prolongación del intervalo QT y Torsades de puntas, sin embargo la causalidad de Kaletra no pudo ser establecida. Evitar el uso en pacientes con síndrome congénito de prolongación del QT, aquellos con hipocalcemia, y con otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT

Interacciones del medicamento

El Lopinavir/Ritonavir es un inhibidor de la isoforma CYP3A del citocromo P450. La coadministración de Lopinavir/Ritonavir y de medicamentos metabolizados principalmente por la isoforma CYP3A, puede resultar en aumento de las concentraciones del otro medicamento en plasma, que puede aumentar o prolongar sus efectos terapéuticos y los efectos adversos.

Agentes antigotosos

Se han reportado interacciones amenazantes de la vida y fatales, en pacientes tratados con colchicina e inhibidores potentes de CYP3A, como ritonavir.

Agentes antimicobacterianos

No se debe coadministrar la dosis estándar de Lopinavir/Ritonavir con rifampin, porque grandes disminuciones en las concentraciones de Lopinavir pueden reducir significativamente el efecto terapéutico.

La coadministración de bedaquilina con inhibidores potentes de CYP3A4 puede incrementar la exposición sistémica de bedaquilina, lo cual puede aumentar potencialmente el riesgo de reacciones adversas relacionadas a la bedaquilina. La bedaquilina debe ser utilizada con precaución con Lopinavir/Ritonavir, únicamente si el beneficio de la coadministración es mayor al riesgo.

La coadministración de delamanida con un inhibidor potente de CYP3A4 (Lopinavir/Ritonavir) puede incrementar ligeramente la exposición al metabolito de delamanida, el cual ha sido asociado con prolongación del intervalo QTc. Por tanto, si se considera necesaria la coadministración de delamanida con

Lopinavir/Ritonavir, se recomienda la monitorización frecuente del Electrocardiograma (ECG) durante todo el periodo de tratamiento con delamanida.

Antipsicóticos

Debe ejercerse precaución cuando se coadministra Lopinavir/Ritonavir con quetiapina. Debido a la inhibición del CYP3A por Lopinavir/Ritonavir, se espera que las concentraciones de quetiapina se incrementen, lo cual puede causar toxicidades relacionadas a la quetiapina.

Corticosteroides

El uso concomitante de Lopinavir/Ritonavir y fluticasona, budesonida, triamcinolona u otro glucocorticoide, inhalado, inyectable o intranasal que sea metabolizado por la isoenzima CYP3A4, no es recomendado a menos que el beneficio potencial del tratamiento sopesa el riesgo de efectos sistémicos del corticosteroide, incluyendo síndrome de Cushing y supresión adrenal.

El uso concomitante de Lopinavir/Ritonavir y Propionato de fluticasona puede aumentar significativamente las concentraciones en plasma de Propionato de fluticasona y reducir las concentraciones del cortisol en suero. Se han reportado efectos sistémicos de los corticosteroides, incluyendo el síndrome de Cushing y supresión suprarrenal, al ser coadministrado Lopinavir/Ritonavir con Propionato de fluticasona o budesonida, administrados por vía inhalada o intranasal, o con triamcinolona inyectable.

Inhibidores de la PDE-5

No se recomienda la administración de Lopinavir/Ritonavir con avanafil. Debe tenerse precaución especial al prescribir el sildenafil, tadalafil o vardenafil para el tratamiento de la disfunción eréctil en pacientes que reciben Lopinavir/Ritonavir. En la coadministración de Lopinavir/Ritonavir con estos medicamentos se espera que aumenten sustancialmente sus concentraciones, resultando en incrementados eventos adversos asociados, tales como hipotensión y erección prolongada. El uso concomitante del sildenafil con el Lopinavir/Ritonavir está contraindicado en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (PAH, por sus siglas en inglés).

Productos herbales

Los pacientes tratados con Lopinavir/Ritonavir no deben usar productos que contengan la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), porque puede esperarse que la coadministración disminuya las concentraciones en plasma de los inhibidores de la proteasa. Esto puede resultar en una pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia al lopinavir o a la clase terapéutica de los inhibidores de la proteasa.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa

Está contraindicado el uso simultáneo de Lopinavir/Ritonavir con la lovastatina o la simvastatina.

Debe tenerse precaución al usar simultáneamente los inhibidores de la proteasa del VIH, incluyendo el Lopinavir/Ritonavir, con la rosuvastatina o con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, que son metabolizados por la isoforma CYP3A4 (por ejemplo, la atorvastatina), ya que se puede aumentar el potencial de reacciones serias, tales como miopatía, incluyendo la rabdomiólisis.

Tipranavir

En un estudio clínico doblemente reforzado de terapia combinada del inhibidor de la proteasa, en el tratamiento múltiple de adultos VIH positivo, experimentados con la terapia, el tipranavir (500 mg administrados dos veces diarias) con ritonavir (200 mg administrados dos veces diarias), coadministrados con Lopinavir/Ritonavir (400/100 mg dos veces al día), resultó en una reducción del 55% y del 70% en los valores del Área bajo la Curva (ABC) y Concentración mínima (C_{mín}) respectivamente, de Lopinavir. Por consiguiente, no se recomienda la administración concomitante de Lopinavir/Ritonavir y el tipranavir, con una baja dosis del ritonavir.

Toxicidad en recién nacidos prematuros

Una dosis segura y eficaz de Lopinavir/Ritonavir solución oral en la población de recién nacidos prematuros no ha sido establecida. Lopinavir/Ritonavir solución oral contiene los excipientes alcohol (42,4% v / v) y propilenglicol (15,3% w / v). Lopinavir/Ritonavir solución oral no debe utilizarse en recién nacidos prematuros en el período postnatal inmediato, debido a la posible toxicidad. Cuando se administra concomitantemente con propilenglicol, el etanol inhibe competitivamente el metabolismo de propilenglicol, que puede llevar a concentraciones elevadas. Los recién nacidos prematuros pueden tener un mayor riesgo de eventos adversos asociados al propilenglicol debido a la disminución de la capacidad para metabolizar el propilenglicol, lo que conduce a la acumulación y el potencial de efectos adversos. Las cantidades totales de alcohol y propilenglicol de todos los medicamentos que se van a administrar a los infantes debe ser tomado en cuenta para evitar la toxicidad de los excipientes. Los infantes deben ser vigilados de cerca por el aumento de la osmolaridad sérica y la creatinina sérica y la toxicidad relacionada con Lopinavir/Ritonavir solución oral, incluyendo: hiperosmolaridad, con o sin acidosis láctica, toxicidad renal, depresión del SNC (incluyendo estupor, coma y apnea), convulsiones, hipotonía, arritmias cardíacas y cambios en el ECG, y la hemólisis.

Casos postcomercialización de toxicidad cardíaca que amenazan la vida (incluyendo bloqueo AV completo, bradicardia, y cardiomiopatía), acidosis láctica, insuficiencia renal aguda, depresión del SNC y complicaciones respiratorias que

puede conducir a la muerte han sido reportados, sobre todo en los recién nacidos prematuros que recibieron Lopinavir/Ritonavir solución oral.

Diabetes mellitus-hiperglucemia

Durante la vigilancia postmercado se reportó una nueva aparición de la diabetes mellitus, exacerbación de la diabetes mellitus preexistente e hiperglucemia, en pacientes infectados con VIH que recibían terapia con un inhibidor de la proteasa. Algunos pacientes requerían iniciación o ajuste de la dosis de insulina o agentes hipoglucémicos para el tratamiento de estos eventos. En algunos casos ocurrió cetoacidosis diabética. En aquellos pacientes que descontinuaron la terapia con un inhibidor de la proteasa, persistió la hiperglucemia en algunos casos. Debido a que estos eventos se reportaron voluntariamente durante la práctica clínica, no pueden hacerse estimados de la frecuencia y no se ha establecido una relación causal entre la terapia con un inhibidor de la proteasa y estos eventos. Se debe considerar la monitorización de los niveles de glucosa en sangre.

Pancreatitis

Se ha observado pancreatitis en los pacientes que reciben terapia con Lopinavir/Ritonavir, incluyendo aquellos que desarrollaron elevaciones marcadas en los triglicéridos. En algunos casos se observaron fatalidades. Aunque no se ha establecido una relación causal al Lopinavir/Ritonavir, elevaciones marcadas en los triglicéridos son un factor de riesgo para el desarrollo de la pancreatitis. Los pacientes con una enfermedad avanzada por VIH pueden estar en un riesgo incrementado de triglicéridos elevados y de pancreatitis y los pacientes con una historia de pancreatitis pueden tener un mayor riesgo de recurrencia durante la terapia con el Lopinavir/Ritonavir.

Insuficiencia hepática

El Lopinavir/Ritonavir se metaboliza principalmente por el hígado. Por consiguiente, debe ejercerse precaución al administrar este fármaco a pacientes con deterioro de la función hepática. No se ha estudiado el Lopinavir/Ritonavir en pacientes con insuficiencia hepática severa. Los datos farmacocinéticos sugieren aumentos en las concentraciones de Lopinavir en plasma de aproximadamente el 30%, así como también disminuciones en los enlaces de las proteínas del plasma en los pacientes coinfectados por VIH y por el virus de la hepatitis C, con deterioro hepático leve a moderado. Los pacientes con hepatitis B o C subyacente o elevaciones marcadas en las transaminasas antes del tratamiento, pueden estar en riesgo incrementado de desarrollar elevaciones posteriores de las transaminasas. Existen reportes postmercado de disfunción hepática, incluyendo algunas fatalidades. Éstas han ocurrido generalmente en pacientes con enfermedad avanzada por VIH que toman múltiples medicaciones concomitantes para tratar la hepatitis crónica o la cirrosis subyacente. No se ha establecido una relación causal con la terapia con el Lopinavir/Ritonavir. Elevación de las

transaminasas, con o sin elevación de los niveles de bilirrubina fueron reportadas en pacientes con VIH-1 mono-infectados y no infectados a los 7 días después del inicio de Lopinavir/Ritonavir en combinación con otros agentes antirretrovirales. En algunos casos, la disfunción hepática fue grave, sin embargo una relación causal definitiva con Lopinavir/Ritonavir no ha sido establecida.

Debe considerarse un control incrementado de las enzimas AST/ALT en estos pacientes, especialmente durante los primeros meses del tratamiento con el Lopinavir/Ritonavir.

Resistencia - resistencia cruzada

Se han observado varios grados de resistencia cruzada entre los inhibidores de la proteasa. El efecto de la terapia con el Lopinavir/Ritonavir sobre la eficacia de los inhibidores de la proteasa administrados posteriormente está bajo investigación.

Hemofilia

Existen reportes de sangrado incrementado, incluyendo hematomas espontáneos en la piel y hemartrosis en pacientes con hemofilia tipo A y B tratados con inhibidores de la proteasa. En algunos pacientes se administró adicionalmente el factor VIII.

En más de la mitad de casos reportados, el tratamiento con inhibidores de la proteasa continuó o se reintrodujo. No se ha establecido una relación causal o un mecanismo de acción entre la terapia con el inhibidor de la proteasa y estos eventos.

Prolongación del intervalo PR

El Lopinavir/Ritonavir ha mostrado causar una prolongación asintomática modesta del intervalo PR en algunos pacientes. Existen raros reportes de un bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado, en pacientes con enfermedad cardíaca estructural subyacente y anomalías preexistentes en el sistema de conducción o en pacientes que reciben medicaciones conocidas por prolongar el intervalo PR (tales como el verapamilo o el atazanavir), en pacientes que reciben el Lopinavir/Ritonavir. El Lopinavir/Ritonavir debe ser usado con precaución en tales pacientes.

Elevación de los lípidos

El tratamiento con el Lopinavir/Ritonavir ha resultado en aumentos en la concentración del colesterol total y de los triglicéridos. Debe hacerse un análisis de los triglicéridos y del colesterol antes de comenzar la terapia con el Lopinavir/Ritonavir y a intervalos periódicos durante la terapia. Los trastornos de los lípidos se deben manejar clínicamente, según se considere apropiado.

Síndrome de reconstitución inmune

Se ha reportado síndrome de reconstitución inmune en pacientes infectados por el VIH tratados en combinación con una terapia antirretroviral, incluyendo el Lopinavir/Ritonavir. Durante la fase inicial de la combinación del tratamiento antirretroviral, cuando el sistema inmune responde, los pacientes pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a las infecciones oportunistas asintomáticas o residuales (tales como la infección con el *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* pneumonia o tuberculosis) que pueden requerir una evaluación posterior y tratamiento.

Los desórdenes autoinmunes (tales como la enfermedad de Graves, polimiositis y el síndrome de Guillain-Barré) se han reportado que ocurren también en el establecimiento de la reconstitución autoinmune, sin embargo, el tiempo para su comienzo es más variable y puede ocurrir varios meses luego de iniciado el tratamiento.

Uso geriátrico

Los estudios clínicos de Lopinavir/Ritonavir no incluyeron números suficientes de individuos de 65 años o más, para determinar si ellos responden diferentemente de los individuos más jóvenes. En general, debe tenerse precaución adecuada en la administración y el control de Lopinavir/Ritonavir, en pacientes ancianos que reflejen mayor frecuencia de una reducida función hepática, renal o cardíaca y de una enfermedad concomitante u otra terapia con fármacos.

Uso pediátrico

No se han establecido la seguridad, la eficacia y los perfiles farmacocinéticos de lopinavir / ritonavir en pacientes pediátricos menores de 14 días de edad. Para el uso pediátrico de la solución oral de Lopinavir/Ritonavir. En pacientes infectados por el VIH de 14 días a 18 años de edad, el perfil de evento adverso observado durante estudios clínicos fue similar al de los pacientes adultos. El régimen de dosificación de Lopinavir/Ritonavir en una sola dosis diaria no debe ser utilizado en pacientes pediátricos.”

KALETRA 200/50 (Uso en Adultos)

Contraindicaciones

El Lopinavir/Ritonavir está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al Lopinavir, ritonavir o a cualquiera de los excipientes.

En Pacientes con insuficiencia hepática.

El Lopinavir/Ritonavir no debe ser coadministrado simultáneamente con fármacos que para su depuración sean altamente dependientes de la isoforma CYP3A y para los cuales las concentraciones plasmáticas elevadas están asociadas con eventos serios y/o eventos amenazantes de la vida. Estos fármacos aparecen listados en la Tabla 1.

Tabla 1	
Fármacos que no se deben coadministrar con Lopinavir/Ritonavir	
Clase de Fármaco	Fármaco dentro de la clase que no debe coadministrarse
Antagonistas del Adrenoreceptor alfa 1	Alfuzosin HCl
Antianginoso	Ranolazina
Antiarrítmicos	Dronedarona
Antibióticos	Acido fusídico
Antigotosos	Colchicina en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática
Antihistamínicos	Astemizol, terfenadina
Antipsicóticos	Blonanserin, lurasidona, pimozida
Benzodiacepinas	Midazolam, triazolam
Derivados del ergot	Ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina, metilergonovina
Agente para la motilidad	Cisaprida

gastrointestinal	
Producto herbal	Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)
Antivirales de acción directa contra la hepatitis C	Elbasvir/ grazoprevir
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa	Lovastatina, simvastatina
Agonista del receptor beta 2-adrenérgico de acción prolongada	Salmeterol
Inhibidor de la enzima PDE-5	Sildenafil* (Revatio®) solo al ser usado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (PAH, por sus siglas en inglés)
(*) Ver las Secciones “Advertencias y precauciones” e “Interacciones del medicamento” para la coadministración del sildenafil en pacientes con disfunción eréctil.	

Nuevas interacciones:

Kaletra 100/25 y solución oral (Uso pediátrico)

Interacciones fármaco-fármaco

El Lopinavir/Ritonavir es un inhibidor de la isoforma CYP3A (citocromo P450 3A) tanto in vitro como in vivo. La coadministración de Lopinavir/Ritonavir y de fármacos metabolizados principalmente por la isoforma CYP3A (por ejemplo, los bloqueadores del canal del calcio, como la dihidropiridina, los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, los inmunosupresores y los inhibidores de la PDE-5), puede resultar en incrementadas concentraciones en plasma de los otros fármacos, que puede aumentar o prolongar sus efectos terapéuticos y sus efectos adversos. Los

agentes que son extensamente metabolizados por la isoforma CYP3A y que tienen un metabolismo de primer paso alto, parecen ser los más susceptibles a grandes aumentos en los valores ABC (mayor de 3 veces), al ser coadministrados con el Lopinavir/Ritonavir. Las medicaciones que están específicamente contraindicadas, debido a la magnitud esperada de interacción y al potencial de eventos adversos serios, aparecen listadas en la Tabla 1 bajo la Sección “Contraindicaciones”.

El Lopinavir/Ritonavir es metabolizado por la isoforma CYP3A. La coadministración de Lopinavir/Ritonavir y fármacos que inducen la isoforma CYP3A pueden disminuir las concentraciones de Lopinavir en plasma y reducir su efecto terapéutico. Aunque no observado con la administración simultánea del ketoconazol, la administración concomitante de Lopinavir/Ritonavir y otros medicamentos que inhiben la isoforma CYP3A, puede aumentar las concentraciones de Lopinavir en plasma.

Agentes anti-VIH

Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (INTR)

- ☐ Estavudina y lamivudina

No se observó cambio en la farmacocinética de Lopinavir al administrar el Lopinavir/Ritonavir solo o combinado con la estavudina y la lamivudina.

- ☐ Didanosina

Se recomienda que la didanosina sea administrada con el estómago vacío; por consiguiente, la didanosina se debe administrar una hora antes o dos horas después de la administración de la solución oral de Lopinavir/Ritonavir (administrado con los alimentos).

La didanosina puede ser coadministrada con las tabletas de Lopinavir/Ritonavir sin la presencia de alimentos.

- ☐ Zidovudina y abacavir

El Lopinavir/Ritonavir induce la glucuronidación, por consiguiente el Lopinavir/Ritonavir tiene el potencial para reducir las concentraciones de la zidovudina y abacavir en plasma. El significado clínico de esta potencial interacción se desconoce.

- ☐ Tenofovir

Un estudio ha mostrado que el Lopinavir/Ritonavir aumenta las concentraciones del tenofovir. El mecanismo de esta interacción se desconoce. Los pacientes que

reciben el Lopinavir/Ritonavir y el tenofovir deben ser vigilados por eventos adversos asociados con el tenofovir.

☐ Todos

Creatinfosfoquinasa incrementada, mialgia, miositis y raramente rabdomiólisis, se han reportado con los inhibidores de la proteasa, especialmente en combinación con los INTR.

Inhibidores No nucleósidos de la transcriptasa reversa (INNTR)

☐ Nevirapina

No fue aparente el cambio en la farmacocinética de Lopinavir en individuos adultos saludables durante la coadministración de la nevirapina y el Lopinavir/Ritonavir. Los resultados de un estudio con individuos pediátricos VIH positivo revelaron una disminución en las concentraciones de Lopinavir durante la coadministración de la nevirapina. Se espera que el efecto de la nevirapina en adultos VIH-positivo sea similar al de los individuos pediátricos y las concentraciones de Lopinavir pueden disminuir. El significado clínico de la interacción farmacocinética se desconoce.

Para pacientes con amplia experiencia con los inhibidores de la proteasa o con evidencia fenotípica o genotípica de pérdida significativa de la sensibilidad hacia el lopinavir, debe considerarse un aumento de la dosificación de la solución oral de Lopinavir/Ritonavir a 533/133 mg BID o de las tabletas de Lopinavir/Ritonavir a 500/125 mg BID, si se coadministran con la nevirapina. El Lopinavir/Ritonavir no se debe administrar una vez al día en combinación con la nevirapina.

☐ Efavirenz

Cuando se usa en combinación con efavirenz y dos inhibidores de la transcriptasa inversa, análogos de nucleósidos, en múltiples individuos que han experimentado la terapia con inhibidores de la proteasa, aumenta la dosis de Lopinavir/Ritonavir 33,3% a partir de 400/100 mg () BID a 533/133 mg () BID, ó 25% a partir de 400/100 mg (2 tabletas de 200/50 mg) BID a 500/125 mg (2 tabletas de 200/50 mg + una tableta de 100/25 mg) produjo concentraciones de Lopinavir en plasma similares al compararlas con los datos históricos de Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg BID.

Para pacientes con extensa experiencia con los inhibidores de la proteasa o con evidencia fenotípica o genotípica de pérdida significativa de la sensibilidad hacia el lopinavir, debe ser considerado un incremento de la dosis de la solución oral de Lopinavir/Ritonavir a 533/133 mg BID o de Lopinavir/Ritonavir tabletas a 500/125 mg BID, al ser administrado simultáneamente con efavirenz.

Al aumentar la dosis de las tabletas de Lopinavir/Ritonavir a 600/150mg BID (3 tabletas) coadministradas con efavirenz, aumentaron significativamente las concentraciones de Lopinavir en plasma aproximadamente 36% y las concentraciones del ritonavir aproximadamente entre 56% y 92%, comparadas con las tabletas de Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg BID, sin efavirenz.

Nota:

El efavirenz y la nevirapina inducen la actividad de la isoforma CYP3A y por consiguiente tienen el potencial de disminuir las concentraciones en plasma de otros inhibidores de la proteasa, al ser usados en combinación con el Lopinavir/Ritonavir. El Lopinavir/Ritonavir no se debe administrar una vez al día en combinación con el efavirenz.

☐ **Delavirdina**

Delavirdina tiene el potencial de aumentar las concentraciones en plasma de Lopinavir.

☐ **Rilpivirina**

El uso concomitante de Lopinavir/Ritonavir con rilpivirina causa un incremento en la concentración plasmática de rilpivirina, pero no se requiere el ajuste de la dosis. Referirse a la información para prescribir de rilpivirina.

☐ **Etravirina**

El uso concomitante de Lopinavir/Ritonavir con etravirina causa disminución en la concentración plasmática de etravirina, pero no se requiere el ajuste de la dosis. Referirse a la información para prescribir de etravirina.

Inhibidores de la proteasa (IP)

☐ **Amprenavir**

Se espera que el Lopinavir/Ritonavir aumente las concentraciones del amprenavir (amprenavir 750 mg BID, más Lopinavir/Ritonavir, produce incremento de ABC, C_{máx} similar e incremento en C_{mín} en relación con lo obtenido con el amprenavir 1200 mg BID). La coadministración de Lopinavir/Ritonavir y del amprenavir resulta en concentraciones reducidas de Lopinavir. La dosis de Lopinavir/Ritonavir puede requerir ser aumentada durante la coadministración del amprenavir, especialmente en pacientes con amplia experiencia del inhibidor de la proteasa o reducida susceptibilidad viral al lopinavir.

El Lopinavir/Ritonavir no debe ser administrado una sola vez al día en combinación con el amprenavir.

☐ **Fosamprenavir**

Un estudio ha mostrado que la coadministración de Lopinavir/Ritonavir con el fosamprenavir, disminuye las concentraciones del amprenavir y de Lopinavir. No se han establecido dosis adecuadas de la combinación del fosamprenavir y Lopinavir/Ritonavir con respecto de la seguridad y eficacia.

☐ Indinavir

Se espera que el Lopinavir/Ritonavir aumente las concentraciones del indinavir (el indinavir 600 mg BID más Lopinavir/Ritonavir, produce ABC similar, reduce la $C_{máx}$ e incremento de $C_{mín}$ en relación con el indinavir 800 mg TID). Se puede requerir disminuir la dosis del indinavir durante la coadministración con Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg BID. El Lopinavir/Ritonavir administrado una vez al día no se ha estudiado en combinación con el indinavir.

☐ Nelfinavir

Se espera que el Lopinavir/Ritonavir aumente las concentraciones del nelfinavir y aumente el metabolito M8 del nelfinavir (nelfinavir 1000 mg BID más Lopinavir/Ritonavir produce valores ABC similares, $C_{máx}$ similar e incremento en la $C_{mín}$, en relación con la dosis de 1250 mg BID del nelfinavir). La coadministración de Lopinavir/Ritonavir y del nelfinavir, resulta en concentraciones reducidas de Lopinavir. La dosis de Lopinavir/Ritonavir puede requerir ser incrementada al ser coadministrada con el nelfinavir, especialmente en pacientes con VIH, con extensa experiencia con inhibidores de la proteasa o con reducida susceptibilidad viral al lopinavir. El Lopinavir/Ritonavir no debe ser administrado una vez al día en combinación con nelfinavir.

☐ Ritonavir

Al coadministrar el Lopinavir/Ritonavir con 100 mg adicionales del ritonavir dos veces al día, el valor ABC de Lopinavir aumentó 33% y el valor $C_{mín}$ aumentó 64%, en comparación con el Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg (), administrado dos veces al día.

☐ Saquinavir

Se espera que el Lopinavir/Ritonavir incremente las concentraciones del saquinavir (saquinavir 800 mg BID más Lopinavir/Ritonavir produce incremento del ABC, incrementa $C_{máx}$, incrementa $C_{mín}$, en relación con la dosis de 1200 mg de saquinavir TID). La dosis del saquinavir puede requerir ser disminuida al ser coadministrada con el Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg BID. El Lopinavir/Ritonavir administrado una vez al día no ha sido estudiado en combinación con saquinavir.

Antivirales de acción directa contra la hepatitis C

☐ Ombitasvir / paritaprevir / ritonavir y dasabuvir:

Concentraciones de ombitasvir, paritaprevir, y ritonavir pueden incrementarse al ser administradas conjuntamente con Lopinavir/Ritonavir. No se recomienda la administración conjunta.

Inhibidores de proteasa de VHC

☐ Telaprevir

La administración concomitante de telaprevir y Lopinavir/Ritonavir redujo la exposición en estado de equilibrio del telaprevir, mientras que la exposición en estado de equilibrio de Lopinavir/Ritonavir no se vio afectada.

☐ Boceprevir

La administración concomitante de boceprevir y Lopinavir/Ritonavir resultó en una disminución de la exposición en estado de equilibrio de boceprevir y lopinavir. No se recomienda coadministrar Lopinavir/Ritonavir y boceprevir.

☐ Simeprevir

El uso concomitante de Lopinavir/Ritonavir y simeprevir puede resultar en el incremento en la concentración plasmática de simeprevir. No se recomienda la coadministración de Lopinavir/Ritonavir y simeprevir.

Antagonistas del CCR5 de VIH

☐ Maraviroc

La administración concomitante de maraviroc con Lopinavir/Ritonavir incrementará los niveles plasmáticos de maraviroc. La dosis de maraviroc debe ser reducida durante la coadministración con Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg BID. Para más detalles.

☐ Otros fármacos

• Analgésicos

Fentanil

El Lopinavir/Ritonavir inhibe la isoforma CYP3A4 y se espera como resultado un aumento en las concentraciones del fentanil en plasma. Se recomienda un control cuidadoso del efecto terapéutico y de los efectos adversos (incluyendo depresión respiratoria), al administrar simultáneamente el fentanil con el Lopinavir/Ritonavir.

• Antiarrítmicos (amiodarona, bepridil, dronedarona .

Las concentraciones pueden aumentar cuando se coadministra con el Lopinavir/Ritonavir. Debe tenerse precaución y se recomienda hacer un control de las concentraciones terapéuticas.

Digoxina

Un reporte de la literatura ha mostrado que la coadministración del ritonavir (300 mg cada 12 horas) y digoxina resultó en niveles de digoxina significativamente incrementados. Debe ejercerse precaución al coadministrar el Lopinavir/Ritonavir con la digoxina, con control adecuado de los niveles séricos de digoxina.

- Agentes anticáncer (por ejemplo, dasatinib, nilotinib, venetoclax, vincristina, vinblastina)

Pueden producir aumento de sus concentraciones en suero al ser coadministrados con el Lopinavir/Ritonavir, resultando potencialmente en eventos adversos incrementados, asociados usualmente con estos agentes anticáncer. La administración concomitante de venetoclax y lopinavir/ritonavir puede aumentar la exposición a venetoclax que puede resultar en un riesgo grave de síndrome de lisis tumoral. Para venetoclax, nilotinib y dasatinib, referirse a la información de prescripción para obtener las instrucciones de dosificación.

Anticoagulantes

Las concentraciones de warfarina pueden afectarse cuando se coadministran con Lopinavir/Ritonavir. Se recomienda vigilar la relación internacional normalizada (INR, por sus siglas en inglés).

Rivaroxabán:

La coadministración de rivaroxabán y Lopinavir/Ritonavir puede incrementar la exposición de rivaroxabán, lo cual puede incrementar el riesgo de sangrado.

Anticonvulsivantes (fenobarbital, fenitoína, carbamazepina)

Estos fármacos son conocidos por inducir la isoforma CYP3A4 y pueden disminuir las concentraciones de lopinavir. El Lopinavir/Ritonavir no debe ser administrado una vez al día en combinación con fenobarbital, fenitoína ni carbamazepina.

Además, la coadministración de la fenitoína y el Lopinavir/Ritonavir resultó en disminuciones moderadas en las concentraciones en estado de equilibrio de la fenitoína. Deben ser controlados los niveles de fenitoína al ser coadministrada con el Lopinavir/Ritonavir.

Lamotrigina y valproato:

La coadministración de Lopinavir/Ritonavir y cualquiera de estos medicamentos fue asociada con la reducción en la exposición del anticonvulsivante; se ha reportado 50% de reducción en la exposición de lamotrigina. Usar con precaución. Puede requerirse un incremento en la dosis del anticonvulsivante cuando se

coadministra con Lopinavir/Ritonavir y podría indicarse la vigilancia de la concentración terapéutica del anticonvulsivante, particularmente durante los ajustes de la dosis.

Antidepresivos

- ☐ Bupropión

La administración concomitante del bupropión con el Lopinavir/Ritonavir disminuirá los niveles en plasma del bupropión y su metabolito activo (hidroxibupropión).

- ☐ Trazodona

El uso concomitante del ritonavir y trazodona puede aumentar las concentraciones del trazodona. Se han observado eventos adversos de náuseas, mareos, hipotensión y síncope. Si se usa trazodona con un inhibidor de la isoforma CYP3A4, tal como el Lopinavir/Ritonavir, la combinación debe usarse con precaución y debe considerarse una dosis más baja de trazodona.

Antifúngicos

Pueden aumentarse las concentraciones en suero del ketoconazol y el itraconazol en presencia de Lopinavir/Ritonavir. No son recomendadas altas dosis del ketoconazol ni del itraconazol (mayores de 200 mg/día).

- ☐ Voriconazol

Un estudio ha mostrado que la coadministración del ritonavir 100 mg cada 12 horas disminuyó los valores AUC en estado de equilibrio del voriconazol en promedio del 39%; por consiguiente, la coadministración de Lopinavir/Ritonavir y del voriconazol debe evitarse, a menos que una evaluación de la relación beneficio/riesgo para el paciente justifique el uso del voriconazol.

Agentes antigotosos

Se espera que la concentración de colchicina aumente cuando se coadministra con Lopinavir/Ritonavir. Se han reportado interacciones amenazantes de la vida y fatales, en pacientes tratados con colchicina y ritonavir. Consulte el inserto de la colchicina para la información de prescripción.

Antiinfecciosos

Se han observado incrementos moderados en el valor ABC de la claritromicina al ser coadministrada con el Lopinavir/Ritonavir. Para los pacientes con insuficiencia renal o hepática se debe considerar una reducción de la dosis de la claritromicina.

Antimicobacterianos

Rifabutina: Al ser coadministrados rifabutina con Lopinavir/Ritonavir por 10 días, los valores de la $C_{máx}$ y ABC de la rifabutina (fármaco original sin metabolizar y el metabolito activo 25-O-desacetil) aumentaron 3.5 y 5.7 veces respectivamente. Basados en estos datos, se recomienda una reducción de la dosis de rifabutina del 75% (es decir, 150 mg cada tercer día o 3 veces por semana) al administrarlo con el Lopinavir/Ritonavir. Puede ser necesaria una reducción posterior de la dosis de rifabutina.

Rifampicina: Debido a las grandes reducciones en las concentraciones de Lopinavir, la rifampicina no se debe usar en combinación con la dosis estándar de Lopinavir/Ritonavir. El uso de la rifampicina con la dosis estándar de Lopinavir/Ritonavir, puede llevar a una pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia al Lopinavir/Ritonavir o a la clase de inhibidores de la proteasa u otros agentes antirretrovirales administrados conjuntamente

La coadministración de la rifampicina con 800/200 mg de Lopinavir/Ritonavir BID resultó en una disminución de Lopinavir hasta del 57% y con el Lopinavir/Ritonavir 400/400 mg BID, resultó en reducciones de hasta el 7% comparado con el Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg BID dosificado en ausencia de la rifampicina. Se observaron elevaciones de las enzimas ALT y AST en estudios con dosis más altas de Lopinavir/Ritonavir, coadministradas con la rifampicina que pueden depender de la secuencia de administración de la dosis. Si se está considerando la coadministración, debe iniciarse el Lopinavir/Ritonavir a dosis estándar por aproximadamente 10 días, antes de la adición de la rifampicina. Posteriormente la dosis de Lopinavir/Ritonavir debe ser valorada de forma ascendente. Está indicado un control cercano de la función hepática.

Bedaquilina: en un estudio de interacción entre fármacos en voluntarios sanos con una dosis simple de 400mg de bedaquilina y Lopinavir/Ritonavir 400/100mg dos veces al día por 24 días, la exposición de bedaquilina (ABC) se incrementó un 22%. Bedaquilina debe utilizarse con precaución con Lopinavir/Ritonavir, solamente si el beneficio de la administración supera el riesgo.

Delamanida: en un estudio de interacción entre fármacos en voluntarios sanos con delamanida 100mg dos veces al día y Lopinavir/Ritonavir 400/100mg dos veces al día por 14 días, las exposiciones de delamanida y el metabolito de delamanida, DM-6705, se incrementaron ligeramente. Debido al riesgo de prolongación del intervalo QTc que se encuentra asociado a DM-6705, si se considera necesaria la coadministración de delamanida con Lopinavir/Ritonavir, se recomienda la monitorización frecuente del Electrocardiograma (ECG) durante todo el periodo de tratamiento con delamanida.

Antiparasitarios

Es posible que se presente disminución en la concentración terapéutica de la atovaquona cuando se coadministra con el Lopinavir/Ritonavir por lo cual puede ser necesario incrementar su dosis.

Antipsicóticos

Debido a la inhibición del CYP3A por Lopinavir/Ritonavir, se espera que las concentraciones de quetiapina se incrementen. Refiérase a la información de prescripción de quetiapina para instrucciones de dosificación.

Corticosteroides

☐ Dexametasona

Puede inducir la isoforma CYP3A4 y puede disminuir las concentraciones de Lopinavir.

☐ Propionato de fluticasona, budesonida, triamcinolona (inhalado, inyectable o intranasal)

El uso concomitante de Lopinavir/Ritonavir y fluticasona u otro glucocorticoide que sea metabolizado por la isoenzima CYP3A4, no es recomendado a menos que el beneficio potencial del tratamiento sopesa el riesgo de efectos sistémicos del corticosteroide, incluyendo síndrome de Cushing y supresión adrenal.

Considerar alternativas al Propionato de fluticasona, budesonida, y triamcinolona inyectable, especialmente para el uso a largo plazo.

Bloqueadores dihidropiridínicos de los canales de calcio

(Por ejemplo: felodipina, nifedipina, nicardipina): sus concentraciones en suero pueden ser incrementadas con el Lopinavir/Ritonavir.

Disulfiram – metronidazol

El Lopinavir/Ritonavir solución oral contiene alcohol que puede producir reacciones similares al disulfiram, al ser coadministrado con el disulfiram o con otros fármacos que producen esta reacción, tal como el metronidazol.

Inhibidores de la PDE-5

☐ Avanafil

Se espera que la coadministración de Lopinavir/Ritonavir con avanafil resulte en grandes incrementos en la exposición a avanafil y por lo tanto no es recomendada.

(ver la Sección “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”: Interacciones del medicamento).

☐ Sildenafil

Usar el sildenafil para el tratamiento de la disfunción eréctil con precaución a dosis reducidas de 25 mg cada 48 horas, con un control incrementado de sus eventos adversos.

Está contraindicado el uso concomitante del sildenafil con el Lopinavir/Ritonavir en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (PAH, por sus siglas en inglés).

☐ Tadalafil

Usar el tadalafil con precaución a dosis reducidas no mayores de 10 mg cada 72 horas, con control incrementado de sus eventos adversos.

Cuando se administra tadalafil para el tratamiento de la hipertensión pulmonar arterial de los pacientes que están recibiendo Lopinavir/Ritonavir, consulte el inserto de tadalafil para la información de prescripción.

☐ Vardenafil

Usar el vardenafil con precaución a dosis reducidas no mayores de 2.5 mg cada 72 horas, con control incrementado de sus eventos adversos.

Productos herbales

Los pacientes que reciben terapia con Lopinavir/Ritonavir no deben usar simultáneamente productos que contienen la Hierba de San Juan ya que puede esperarse que esta combinación reduzca las concentraciones de Lopinavir/Ritonavir en plasma. Este efecto puede ser debido a una inducción de la isoforma CYP3A4 y puede resultar en la pérdida del efecto terapéutico y la aparición de resistencia.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa

Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, que son altamente dependientes para su metabolismo de la isoforma CYP3A4, tales como la lovastatina y la simvastatina, tienen incrementos marcados en su concentración plasmática, al ser coadministrados con el Lopinavir/Ritonavir. Puesto que las incrementadas concentraciones de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa pueden causar miopatía, incluyendo rabdomiólisis, la combinación de estos fármacos con el Lopinavir/Ritonavir está contraindicada.

La atorvastatina es menos dependiente de la isoforma CYP3A para su metabolismo. Al administrar simultáneamente la atorvastatina con el Lopinavir/Ritonavir se observó un aumento promedio de 4.7 veces y de 5.9 veces en los valores respectivos de la $C_{m\acute{a}x}$ y ABC de la atorvastatina. Cuando se usa el Lopinavir/Ritonavir, se deben administrar las dosis más bajas posibles de la atorvastatina. Los resultados de un estudio de interacción del fármaco con el Lopinavir/Ritonavir y la pravastatina no mostraron interacción clínicamente significativa. El metabolismo de la pravastatina y la fluvastatina no dependen de la isoforma CYP3A4 y no se esperan interacciones con el Lopinavir/Ritonavir. Si está indicado el tratamiento con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, se recomienda la pravastatina o la fluvastatina.

Inmunosupresores

Las concentraciones de estos fármacos [por ejemplo, ciclosporina, tacrolimus y sirolimus (rapamicina)] pueden incrementarse al ser coadministradas con el Lopinavir/Ritonavir. Se recomienda un control más frecuente de la concentración terapéutica hasta haber estabilizado los niveles en sangre de estos productos.

Metadona

El Lopinavir/Ritonavir demostró disminuir las concentraciones de la metadona en plasma. Por consiguiente, se recomienda vigilar de las concentraciones de la metadona en plasma.

Anticonceptivos orales o anticonceptivos en parche

Puesto que los niveles del etinil estradiol pueden disminuir, deben usarse medidas anticonceptivas adicionales o alternativas al coadministrar Lopinavir/Ritonavir con anticonceptivos orales o anticonceptivos en parche a base de estrógeno.

Agentes vasodilatadores

La administración concomitante de bosentán y Lopinavir/Ritonavir aumentó las concentraciones máximas ($C_{m\acute{a}x}$) en estado de equilibrio de bosentán y el área bajo la curva (ABC) en seis veces y cinco veces, respectivamente. Consulte el inserto de bosentán para la información de prescripción.

Interacciones clínicamente significativas no esperadas con el fármaco

Los estudios de interacción del fármaco no mostraron interacción clínicamente significativa con desipramina (CYP2D6 en investigación), omeprazol o ranitidina.

Los estudios clínicos no mostraron interacción clínicamente significativa entre Lopinavir/Ritonavir y raltegravir.

Basados en los perfiles metabólicos conocidos, no se esperan interacciones del fármaco clínicamente significativas entre el Lopinavir/Ritonavir y la fluvastatina, dapsona, trimetoprim/sulfametoxazol, azitromicina ni fluconazol, en pacientes con funciones renal y hepática normales.

Kaletra 200/50 (Uso en Adultos) Interacciones farmaco-farmaco

El Lopinavir/Ritonavir es un inhibidor de la isoforma CYP3A (citocromo P450 3A) tanto in vitro como in vivo. La coadministración de Lopinavir/Ritonavir y de fármacos metabolizados principalmente por la isoforma CYP3A (por ejemplo, los bloqueadores del canal del calcio, como la dihidropiridina, los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, los inmunosupresores y los inhibidores de la PDE-5), puede resultar en incrementadas concentraciones en plasma de los otros fármacos, que puede aumentar o prolongar sus efectos terapéuticos y sus efectos adversos. Los agentes que son extensamente metabolizados por la isoforma CYP3A y que tienen un metabolismo de primer paso alto, parecen ser los más susceptibles a grandes aumentos en los valores ABC (mayor de 3 veces), al ser coadministrados con el Lopinavir/Ritonavir. Las medicaciones que están específicamente contraindicadas, debido a la magnitud esperada de interacción y al potencial de eventos adversos serios, aparecen listadas en la Tabla 1 bajo la Sección “Contraindicaciones”.

El Lopinavir/Ritonavir es metabolizado por la isoforma CYP3A. La coadministración de Lopinavir/Ritonavir y fármacos que inducen la isoforma CYP3A pueden disminuir las concentraciones de Lopinavir en plasma y reducir su efecto terapéutico. Aunque no observado con la administración simultánea del ketoconazol, la administración concomitante de Lopinavir/Ritonavir y otros medicamentos que inhiben la isoforma CYP3A, puede aumentar las concentraciones de Lopinavir en plasma.

Agentes anti-VIH

Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (INTR)

- ☐ Estavudina y lamivudina

No se observó cambio en la farmacocinética de Lopinavir al administrar el Lopinavir/Ritonavir solo o combinado con la estavudina y la lamivudina.

- ☐ Didanosina

Se recomienda que la didanosina sea administrada con el estómago vacío; por consiguiente, la didanosina se debe administrar una hora antes o dos horas

después de la administración de la solución oral de Lopinavir/Ritonavir (administrado con los alimentos).

La didanosina puede ser coadministrada con las tabletas de Lopinavir/Ritonavir sin la presencia de alimentos.

☐ Zidovudina y abacavir

El Lopinavir/Ritonavir induce la glucuronidación, por consiguiente el Lopinavir/Ritonavir tiene el potencial para reducir las concentraciones de la zidovudina y abacavir en plasma. El significado clínico de esta potencial interacción se desconoce.

☐ Tenofovir

Un estudio ha mostrado que el Lopinavir/Ritonavir aumenta las concentraciones del tenofovir. El mecanismo de esta interacción se desconoce. Los pacientes que reciben el Lopinavir/Ritonavir y el tenofovir deben ser vigilados por eventos adversos asociados con el tenofovir.

☐ Todos

Creatinfosfoquinasa incrementada, mialgia, miositis y raramente rabdomiólisis, se han reportado con los inhibidores de la proteasa, especialmente en combinación con los INTR.

Inhibidores No nucleósidos de la transcriptasa reversa (INNTR)

☐ Nevirapina

No fue aparente el cambio en la farmacocinética de Lopinavir en individuos adultos saludables durante la coadministración de la nevirapina y el Lopinavir/Ritonavir. Los resultados de un estudio con individuos pediátricos VIH positivo revelaron una disminución en las concentraciones de Lopinavir durante la coadministración de la nevirapina. Se espera que el efecto de la nevirapina en adultos VIH-positivo sea similar al de los individuos pediátricos y las concentraciones de Lopinavir pueden disminuir. El significado clínico de la interacción farmacocinética se desconoce.

Para pacientes con amplia experiencia con los inhibidores de la proteasa o con evidencia fenotípica o genotípica de pérdida significativa de la sensibilidad hacia el lopinavir, debe considerarse un aumento de la dosificación de la solución oral de Lopinavir/Ritonavir a 533/133 mg BID o de las tabletas de Lopinavir/Ritonavir a 500/125 mg BID, si se coadministran con la nevirapina. El Lopinavir/Ritonavir no se debe administrar una vez al día en combinación con la nevirapina.

☐ **Efavirenz**

Cuando se usa en combinación con efavirenz y dos inhibidores de la transcriptasa inversa, análogos de nucleósidos, en múltiples individuos que han experimentado la terapia con inhibidores de la proteasa, aumenta la dosis de Lopinavir/Ritonavir 33,3% a partir de 400/100 mg BID a 533/133 mg BID, ó 25% a partir de 400/100 mg (2 tabletas de 200/50 mg) BID a 500/125 mg (2 tabletas de 200/50 mg + una tableta de 100/25 mg) produjo concentraciones de Lopinavir en plasma similares al compararlas con los datos históricos de Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg BID.

Para pacientes con extensa experiencia con los inhibidores de la proteasa o con evidencia fenotípica o genotípica de pérdida significativa de la sensibilidad hacia el lopinavir, debe ser considerado un incremento de la dosis de la solución oral de Lopinavir/Ritonavir a 533/133 mg BID o de Lopinavir/Ritonavir tabletas a 500/125 mg BID, al ser administrado simultáneamente con efavirenz.

Al aumentar la dosis de las tabletas de Lopinavir/Ritonavir a 600/150mg BID (3 tabletas) coadministradas con efavirenz, aumentaron significativamente las concentraciones de Lopinavir en plasma aproximadamente 36% y las concentraciones del ritonavir aproximadamente entre 56% y 92%, comparadas con las tabletas de Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg BID, sin efavirenz.

Nota:

El efavirenz y la nevirapina inducen la actividad de la isoforma CYP3A y por consiguiente tienen el potencial de disminuir las concentraciones en plasma de otros inhibidores de la proteasa, al ser usados en combinación con el Lopinavir/Ritonavir. El Lopinavir/Ritonavir no se debe administrar una vez al día en combinación con el efavirenz.

☐ **Delavirdina**

Delavirdina tiene el potencial de aumentar las concentraciones en plasma de Lopinavir.

☐ **Rilpivirina**

El uso concomitante de Lopinavir/Ritonavir con rilpivirina causa un incremento en la concentración plasmática de rilpivirina, pero no se requiere el ajuste de la dosis. Referirse a la información para prescribir de rilpivirina.

☐ **Etravirina**

El uso concomitante de Lopinavir/Ritonavir con etravirina causa disminución en la concentración plasmática de etravirina, pero no se requiere el ajuste de la dosis. Referirse a la información para prescribir de etravirina.

Inhibidores de la proteasa (IP)

☐ Amprenavir

Se espera que el Lopinavir/Ritonavir aumente las concentraciones del amprenavir (amprenavir 750 mg BID, más Lopinavir/Ritonavir, produce incremento de ABC, C_{máx} similar e incremento en C_{mín} en relación con lo obtenido con el amprenavir 1200 mg BID). La coadministración de Lopinavir/Ritonavir y del amprenavir resulta en concentraciones reducidas de Lopinavir. La dosis de Lopinavir/Ritonavir puede requerir ser aumentada durante la coadministración del amprenavir, especialmente en pacientes con amplia experiencia del inhibidor de la proteasa o reducida susceptibilidad viral al Lopinavir.

El Lopinavir/Ritonavir no debe ser administrado una sola vez al día en combinación con el amprenavir.

☐ Fosamprenavir

Un estudio ha mostrado que la coadministración de Lopinavir/Ritonavir con el fosamprenavir, disminuye las concentraciones del amprenavir y de Lopinavir. No se han establecido dosis adecuadas de la combinación del fosamprenavir y Lopinavir/Ritonavir con respecto de la seguridad y eficacia.

☐ Indinavir

Se espera que el Lopinavir/Ritonavir aumente las concentraciones del indinavir (el indinavir 600 mg BID más Lopinavir/Ritonavir, produce ABC similar, reduce la C_{máx} e incremento de C_{mín} en relación con el indinavir 800 mg TID). Se puede requerir disminuir la dosis del indinavir durante la coadministración con Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg BID. El Lopinavir/Ritonavir administrado una vez al día no se ha estudiado en combinación con el indinavir.

☐ Nelfinavir

Se espera que el Lopinavir/Ritonavir aumente las concentraciones del nelfinavir y aumente el metabolito M8 del nelfinavir (nelfinavir 1000 mg BID más Lopinavir/Ritonavir produce valores ABC similares, C_{máx} similar e incremento en la C_{mín}, en relación con la dosis de 1250 mg BID del nelfinavir). La coadministración de Lopinavir/Ritonavir y del nelfinavir, resulta en concentraciones reducidas de Lopinavir. La dosis de Lopinavir/Ritonavir puede requerir ser incrementada al ser coadministrada con el nelfinavir, especialmente en pacientes con VIH, con extensa experiencia con inhibidores de la proteasa o con reducida

susceptibilidad viral al lopinavir. El Lopinavir/Ritonavir no debe ser administrado una vez al día en combinación con nelfinavir.

☐ Ritonavir

Al coadministrar el Lopinavir/Ritonavir con 100 mg adicionales del ritonavir dos veces al día, el valor ABC de Lopinavir aumentó 33% y el valor $C_{mín}$ aumentó 64%, en comparación con el Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg, administrado dos veces al día.

☐ Saquinavir

Se espera que el Lopinavir/Ritonavir incremente las concentraciones del saquinavir (saquinavir 800 mg BID más Lopinavir/Ritonavir produce incremento del ABC, incrementa $C_{máx}$, incrementa $C_{mín}$, en relación con la dosis de 1200 mg de saquinavir TID). La dosis del saquinavir puede requerir ser disminuida al ser coadministrada con el Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg BID. El Lopinavir/Ritonavir administrado una vez al día no ha sido estudiado en combinación con saquinavir.

Antivirales de acción directa contra la hepatitis C

☐ Ombitasvir / paritaprevir / ritonavir y dasabuvir:

Concentraciones de ombitasvir, paritaprevir, y ritonavir pueden incrementarse al ser administradas conjuntamente con Lopinavir/Ritonavir. No se recomienda la administración conjunta.

Inhibidores de proteasa de VHC

☐ Telaprevir

La administración concomitante de telaprevir y Lopinavir/Ritonavir redujo la exposición en estado de equilibrio del telaprevir, mientras que la exposición en estado de equilibrio de Lopinavir/Ritonavir no se vio afectada.

☐ Boceprevir

La administración concomitante de boceprevir y Lopinavir/Ritonavir resultó en una disminución de la exposición en estado de equilibrio de boceprevir y Lopinavir. No se recomienda coadministrar Lopinavir/Ritonavir y boceprevir.

☐ Simeprevir

El uso concomitante de Lopinavir/Ritonavir y simeprevir puede resultar en el incremento en la concentración plasmática de simeprevir. No se recomienda la coadministración de Lopinavir/Ritonavir y simeprevir.

Antagonistas del CCR5 de VIH

☐ Maraviroc

La administración concomitante de maraviroc con Lopinavir/Ritonavir incrementará los niveles plasmáticos de maraviroc. La dosis de maraviroc debe ser reducida durante la coadministración con Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg BID. Para más detalles, ver la información de prescripción completa de maraviroc.

☐ Otros fármacos

- Analgésicos

Fentanil

El Lopinavir/Ritonavir inhibe la isoforma CYP3A4 y se espera como resultado un aumento en las concentraciones del fentanil en plasma. Se recomienda un control cuidadoso del efecto terapéutico y de los efectos adversos (incluyendo depresión respiratoria), al administrar simultáneamente el fentanil con el Lopinavir/Ritonavir.

- Antiarrítmicos (amiodarona, bepridil, dronedarona, lidocaína sistémica y quinidina)

Las concentraciones pueden aumentar cuando se coadministra con el Lopinavir/Ritonavir. Debe tenerse precaución y se recomienda hacer un control de las concentraciones terapéuticas.

Digoxina

Un reporte de la literatura ha mostrado que la coadministración del ritonavir (300 mg cada 12 horas) y digoxina resultó en niveles de digoxina significativamente incrementados. Debe ejercerse precaución al coadministrar el Lopinavir/Ritonavir con la digoxina, con control adecuado de los niveles séricos de digoxina.

- Agentes anticáncer (por ejemplo, dasatinib, nilotinib, venetoclax, vincristina, vinblastina)

Pueden producir aumento de sus concentraciones en suero al ser coadministrados con el Lopinavir/Ritonavir, resultando potencialmente en eventos adversos incrementados, asociados usualmente con estos agentes anticáncer. La administración concomitante de venetoclax y lopinavir/ritonavir puede aumentar la exposición a venetoclax que puede resultar en un riesgo grave de síndrome de lisis tumoral. Para venetoclax, nilotinib y dasatinib, referirse a la información de prescripción para obtener las instrucciones de dosificación.

Anticoagulantes

Las concentraciones de warfarina pueden afectarse cuando se coadministran con Lopinavir/Ritonavir. Se recomienda vigilar la relación internacional normalizada (INR, por sus siglas en inglés).

Rivaroxabán:

La coadministración de rivaroxabán y Lopinavir/Ritonavir puede incrementar la exposición de rivaroxabán, lo cual puede incrementar el riesgo de sangrado.

Anticonvulsivantes (fenobarbital, fenitoína, carbamazepina)

Estos fármacos son conocidos por inducir la isoforma CYP3A4 y pueden disminuir las concentraciones de Lopinavir. El Lopinavir/Ritonavir no debe ser administrado una vez al día en combinación con fenobarbital, fenitoína ni carbamazepina.

Además, la coadministración de la fenitoína y el Lopinavir/Ritonavir resultó en disminuciones moderadas en las concentraciones en estado de equilibrio de la fenitoína. Deben ser controlados los niveles de fenitoína al ser coadministrada con el Lopinavir/Ritonavir.

Lamotrigina y valproato:

La coadministración de Lopinavir/Ritonavir y cualquiera de estos medicamentos fue asociada con la reducción en la exposición del anticonvulsivante; se ha reportado 50% de reducción en la exposición de lamotrigina. Usar con precaución. Puede requerirse un incremento en la dosis del anticonvulsivante cuando se coadministra con Lopinavir/Ritonavir y podría indicarse la vigilancia de la concentración terapéutica del anticonvulsivante, particularmente durante los ajustes de la dosis.

Antidepresivos

- ☐ Bupropión

La administración concomitante del bupropión con el Lopinavir/Ritonavir disminuirá los niveles en plasma del bupropión y su metabolito activo (hidroxibupropión).

- ☐ Trazodona

El uso concomitante del ritonavir y trazodona puede aumentar las concentraciones del trazodona. Se han observado eventos adversos de náuseas, mareos, hipotensión y síncope. Si se usa trazodona con un inhibidor de la isoforma CYP3A4, tal como el Lopinavir/Ritonavir, la combinación debe usarse con precaución y debe considerarse una dosis más baja de trazodona.

Antifúngicos

Pueden aumentarse las concentraciones en suero del ketoconazol y el itraconazol en presencia de Lopinavir/Ritonavir. No son recomendadas altas dosis del ketoconazol ni del itraconazol (mayores de 200 mg/día).

☐ Voriconazol

Un estudio ha mostrado que la coadministración del ritonavir 100 mg cada 12 horas disminuyó los valores AUC en estado de equilibrio del voriconazol en promedio del 39%; por consiguiente, la coadministración de Lopinavir/Ritonavir y del voriconazol debe evitarse, a menos que una evaluación de la relación beneficio/riesgo para el paciente justifique el uso del voriconazol.

Agentes antigotosos

Se espera que la concentración de colchicina aumente cuando se coadministra con Lopinavir/Ritonavir. Se han reportado interacciones amenazantes de la vida y fatales, en pacientes tratados con colchicina y ritonavir. Consulte el inserto de la colchicina para la información de prescripción.

Antiinfecciosos

Se han observado incrementos moderados en el valor ABC de la claritromicina al ser coadministrada con el Lopinavir/Ritonavir. Para los pacientes con insuficiencia renal o hepática se debe considerar una reducción de la dosis de la claritromicina.

Antimicobacterianos

Rifabutina: Al ser coadministrados rifabutina con Lopinavir/Ritonavir por 10 días, los valores de la $C_{máx}$ y ABC de la rifabutina (fármaco original sin metabolizar y el metabolito activo 25-O-desacetil) aumentaron 3.5 y 5.7 veces respectivamente. Basados en estos datos, se recomienda una reducción de la dosis de rifabutina del 75% (es decir, 150 mg cada tercer día o 3 veces por semana) al administrarlo con el Lopinavir/Ritonavir. Puede ser necesaria una reducción posterior de la dosis de rifabutina.

Rifampicina: Debido a las grandes reducciones en las concentraciones de Lopinavir, la rifampicina no se debe usar en combinación con la dosis estándar de Lopinavir/Ritonavir. El uso de la rifampicina con la dosis estándar de Lopinavir/Ritonavir, puede llevar a una pérdida de la respuesta virológica y posible

resistencia al Lopinavir/Ritonavir o a la clase de inhibidores de la proteasa u otros agentes antirretrovirales administrados conjuntamente

La coadministración de la rifampicina con 800/200 mg de Lopinavir/Ritonavir BID resultó en una disminución de Lopinavir hasta del 57% y con el Lopinavir/Ritonavir 400/400 mg BID, resultó en reducciones de hasta el 7% comparado con el Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg BID dosificado en ausencia de la rifampicina. Se observaron elevaciones de las enzimas ALT y AST en estudios con dosis más altas de Lopinavir/Ritonavir, coadministradas con la rifampicina que pueden depender de la secuencia de administración de la dosis. Si se está considerando la coadministración, debe iniciarse el Lopinavir/Ritonavir a dosis estándar por aproximadamente 10 días, antes de la adición de la rifampicina. Posteriormente la dosis de Lopinavir/Ritonavir debe ser valorada de forma ascendente. Está indicado un control cercano de la función hepática.

Bedaquilina: en un estudio de interacción entre fármacos en voluntarios sanos con una dosis simple de 400mg de bedaquilina y Lopinavir/Ritonavir 400/100mg dos veces al día por 24 días, la exposición de bedaquilina (ABC) se incrementó un 22%. Bedaquilina debe utilizarse con precaución con Lopinavir/Ritonavir, solamente si el beneficio de la administración supera el riesgo.

Delamanida: en un estudio de interacción entre fármacos en voluntarios sanos con delamanida 100mg dos veces al día y Lopinavir/Ritonavir 400/100mg dos veces al día por 14 días, las exposiciones de delamanida y el metabolito de delamanida, DM-6705, se incrementaron ligeramente. Debido al riesgo de prolongación del intervalo QTc que se encuentra asociado a DM-6705, si se considera necesaria la coadministración de delamanida con Lopinavir/Ritonavir, se recomienda la monitorización frecuente del Electrocardiograma (ECG) durante todo el periodo de tratamiento con delamanida.

Antiparasitarios

Es posible que se presente disminución en la concentración terapéutica de la atovaquona cuando se coadministra con el Lopinavir/Ritonavir por lo cual puede ser necesario incrementar su dosis.

Antipsicóticos

Debido a la inhibición del CYP3A por Lopinavir/Ritonavir, se espera que las concentraciones de quetiapina se incrementen. Refiérase a la información de prescripción de quetiapina para instrucciones de dosificación.

Corticosteroides

☐ Dexametasona

Puede inducir la isoforma CYP3A4 y puede disminuir las concentraciones de Lopinavir.

☐ Propionato de fluticasona, budesonida, triamcinolona (inhalaado, inyetable o intranasal)

El uso concomitante de Lopinavir/Ritonavir y fluticasona u otro glucocorticoide que sea metabolizado por la isoenzima CYP3A4, no es recomendado a menos que el beneficio potencial del tratamiento sopesa el riesgo de efectos sistémicos del corticosteroide, incluyendo síndrome de Cushing y supresión adrenal.

Considerar alternativas al Propionato de fluticasona, budesonida, y triamcinolona inyetable, especialmente para el uso a largo plazo.

Bloqueadores dihidropiridínicos de los canales de calcio

(Por ejemplo: felodipina, nifedipina, nicardipina): sus concentraciones en suero pueden ser incrementadas con el Lopinavir/Ritonavir.

Disulfiram – metronidazol

El Lopinavir/Ritonavir solución oral contiene alcohol que puede producir reacciones similares al disulfiram, al ser coadministrado con el disulfiram o con otros fármacos que producen esta reacción, tal como el metronidazol.

Inhibidores de la PDE-5

☐ Avanafil

Se espera que la coadministración de Lopinavir/Ritonavir con avanafil resulte en grandes incrementos en la exposición a avanafil y por lo tanto no es recomendada.

☐ Sildenafil

Usar el sildenafil para el tratamiento de la disfunción erétil con precaución a dosis reducidas de 25 mg cada 48 horas, con un control incrementado de sus eventos adversos.

Está contraindicado el uso concomitante del sildenafil con el Lopinavir/Ritonavir en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (PAH, por sus siglas en inglés).

☐ Tadalafil

Usar el tadalafil con precaución a dosis reducidas no mayores de 10 mg cada 72 horas, con control incrementado de sus eventos adversos.

Cuando se administra tadalafil para el tratamiento de la hipertensión pulmonar arterial de los pacientes que están recibiendo Lopinavir/Ritonavir, consulte el inserto de tadalafil para la información de prescripción.

☐ Vardenafil

Usar el vardenafil con precaución a dosis reducidas no mayores de 2.5 mg cada 72 horas, con control incrementado de sus eventos adversos.
Productos herbales

Los pacientes que reciben terapia con Lopinavir/Ritonavir no deben usar simultáneamente productos que contienen la Hierba de San Juan ya que puede esperarse que esta combinación reduzca las concentraciones de Lopinavir/ritonavir en plasma. Este efecto puede ser debido a una inducción de la isoforma CYP3A4 y puede resultar en la pérdida del efecto terapéutico y la aparición de resistencia.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa

Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, que son altamente dependientes para su metabolismo de la isoforma CYP3A4, tales como la lovastatina y la simvastatina, tienen incrementos marcados en su concentración plasmática, al ser coadministrados con el Lopinavir/Ritonavir. Puesto que las incrementadas concentraciones de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa pueden causar miopatía, incluyendo rabdomiólisis, la combinación de estos fármacos con el Lopinavir/Ritonavir está contraindicada.

La atorvastatina es menos dependiente de la isoforma CYP3A para su metabolismo. Al administrar simultáneamente la atorvastatina con el Lopinavir/Ritonavir se observó un aumento promedio de 4.7 veces y de 5.9 veces en los valores respectivos de la $C_{máx}$ y ABC de la atorvastatina. Cuando se usa el Lopinavir/Ritonavir, se deben administrar las dosis más bajas posibles de la atorvastatina. Los resultados de un estudio de interacción del fármaco con el Lopinavir/Ritonavir y la pravastatina no mostraron interacción clínicamente significativa. El metabolismo de la pravastatina y la fluvastatina no dependen de la isoforma CYP3A4 y no se esperan interacciones con el Lopinavir/Ritonavir. Si está indicado el tratamiento con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, se recomienda la pravastatina o la fluvastatina.

Inmunosupresores

Las concentraciones de estos fármacos [por ejemplo, ciclosporina, tacrolimus y sirolimus (rapamicina)] pueden incrementarse al ser coadministradas con el Lopinavir/Ritonavir. Se recomienda un control más frecuente de la concentración terapéutica hasta haber estabilizado los niveles en sangre de estos productos.

Metadona

El Lopinavir/Ritonavir demostró disminuir las concentraciones de la metadona en plasma. Por consiguiente, se recomienda vigilar de las concentraciones de la metadona en plasma.

Anticonceptivos orales o anticonceptivos en parche

Puesto que los niveles del etinil estradiol pueden disminuir, deben usarse medidas anticonceptivas adicionales o alternativas al coadministrar Lopinavir/ritonavir con anticonceptivos orales o anticonceptivos en parche a base de estrógeno.

Agentes vasodilatadores

La administración concomitante de bosentán y Lopinavir/Ritonavir aumentó las concentraciones máximas (C_{máx}) en estado de equilibrio de bosentán y el área bajo la curva (ABC) en seis veces y cinco veces, respectivamente. Consulte el inserto de bosentán para la información de prescripción.

Interacciones clínicamente significativas no esperadas con el fármaco

Los estudios de interacción del fármaco no mostraron interacción clínicamente significativa con desipramina (CYP2D6 en investigación), omeprazol o ranitidina.

Los estudios clínicos no mostraron interacción clínicamente significativa entre Lopinavir/Ritonavir y raltegravir.

Basados en los perfiles metabólicos conocidos, no se esperan interacciones del fármaco clínicamente significativas entre el Lopinavir/Ritonavir y la fluvastatina, dapsona, trimetoprim/sulfametoxazol, azitromicina ni fluconazol, en pacientes con funciones renal y hepática normales

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.**

- **Modificación de interacciones.**

- Inserto versión CCDS 03080217, Febrero 2017
- Información para prescribir versión CCDS 03080217, Febrero 2017

**Nueva dosificación:
Población pediátrica**

▪ **Tabletas**

El régimen de dosificación de Lopinavir/Ritonavir en una sola dosis diaria, no debe ser utilizado en pacientes pediátricos. La dosis de adultos de las tabletas de Lopinavir/Ritonavir (400/100 mg BID), sin la administración simultánea del efavirenz, nevirapina, nelfinavir o amprenavir, puede ser usada en niños cuyo peso corporal sea 35 Kg o mayor o cuya área de superficie corporal (ASC) sea 1.4 m² o mayor. Para niños cuyo peso sea menor de 35 Kg o su ASC esté entre 0,6 y 1,4 m² y puedan deglutir las tabletas, pueden referirse a la siguiente tabla que muestra la dosificación de las tabletas. Lopinavir/Ritonavir solución oral está disponible para niños con un ASC menor de 0,6 m² o para aquellos niños incapaces de deglutir una tableta.

El área de superficie corporal puede calcularse con la siguiente ecuación:

$$ASC (m^2) = \sqrt{\frac{Altura (cm) \times Peso (Kg)}{3600}}$$

La siguiente tabla contiene las pautas de dosificación de las tabletas de Lopinavir/Ritonavir 100/25 mg, basadas en el área de superficie corporal (ASC):

Pautas de dosificación pediátrica, basadas en el ASC, sin la administración concomitante del efavirenz, nevirapina, nelfinavir ni amprenavir	
Área de superficie corporal (m ²)*	Número de tabletas recomendadas de 100/25 mg, administradas dos veces al día

≥ 0.6 a <0.9	2 tabletas (200/50 mg)
≥ 0.9 a <1.4	3 tabletas (300/75 mg)
≥ 1.4	4 tabletas (400/100 mg)
(*) El área de superficie corporal puede calcularse con la ecuación anterior.	

- Terapia concomitante: efavirenz, nevirapina, nelfinavir o amprenavir

La siguiente tabla contiene las pautas de dosificación para las tabletas de Lopinavir/Ritonavir 100/25 mg, basadas en el área de superficie corporal (ASC) y cuando se usa como terapia combinada con el efavirenz, nelfinavir o amprenavir en niños:

Pautas de dosificación pediátrica, basadas en el ASC, con la administración concomitante del efavirenz, nevirapina, nelfinavir o amprenavir	
Área de superficie corporal (m ²)*	Número de tabletas recomendadas de 100/25 mg, administradas dos veces al día
≥ 0.6 a <0.8	2 tabletas (200/50 mg)
≥ 0.8 a <1.2	3 tabletas (300/75 mg)

	mg)
≥ 1.2 a <1.7	4 tabletas (400/100 mg)
≥ 1.7	5 tabletas (500/125 mg)

La siguiente tabla contiene las guías de dosificación para las tabletas de Lopinavir/Ritonavir 100/25 mg, basadas en el peso corporal:

Guías de dosificación pediátrica, basadas en el peso corporal, sin la administración concomitante del efavirenz, nevirapina, nelfinavir ni amprenavir	
Peso corporal (Kg)	Número de tabletas de 100/25 mg, administradas dos veces al día
7 a <15 Kg	No son recomendadas las tabletas sino la solución oral
15 a 25 Kg	2
>25 a 35 Kg	3
>35 Kg	4*
(*) Alternativamente pueden usarse dos tabletas de 200/50 mg para administrar la dosis en estos pacientes que puedan	

deglutir tabletas más grandes

- ☐ **Terapia concomitante: efavirenz, nevirapina, nelfinavir o amprenavir**

La siguiente tabla contiene las pautas de dosificación para las tabletas de Lopinavir/Ritonavir 100/25 mg, basadas en el peso corporal y cuando se usa como terapia combinada con el efavirenz, nevirapina, nelfinavir o amprenavir en niños:

Guías de dosificación pediátrica, basadas en el peso corporal, con la administración concomitante del efavirenz, nevirapina, nelfinavir o amprenavir	
Peso corporal (Kg)	Número de tabletas de 100/25 mg, administradas dos veces al día
7 a <15 Kg	No son recomendadas las tabletas sino la solución oral
15 a 20 Kg	2
>20 a 30 Kg	3
>30 Kg a 45 Kg	4*
>45 Kg	5

(*) Alternativamente pueden usarse dos

tabletas de 200/50 mg para administrar la dosis en estos pacientes que puedan deglutir tabletas más grandes.

Lopinavir/Ritonavir solución oral está disponible para los pacientes que no pueden tomar la formulación de tabletas.

- Solución oral**

Lopinavir / ritonavir no debe ser administrado una vez al día en pacientes pediátricos. Es recomendado que el prescriptor calcule la dosis de miligramo apropiada para cada niño individualmente y determine el volumen correspondiente de solución o el número de cápsulas de gel blando. La dosis se debe administrar usando una jeringa calibrada para dosificación oral. Las cantidades totales de alcohol y de propilenoglicol de todos los medicamentos, incluyendo Lopinavir/Ritonavir solución oral, que se van a administrar a los infantes debe ser tomado en cuenta para evitar la toxicidad de estos excipientes.

Recomendaciones de dosificación en pacientes pediátricos (14 días a 6 meses de edad):

La dosis recomendada de lopinavir / ritonavir solución oral es de 16/4 mg / kg o 300/75 mg / m² dos veces al día con los alimentos. Se recomienda que el lopinavir / ritonavir no se administre en combinación con amprenavir, efavirenz, nevirapina o nelfinavir en pacientes menores de 6 meses de edad. Recomendaciones de dosificación en pacientes pediátricos (> 6 meses a <18 años de edad):

La dosis recomendada de Lopinavir/Ritonavir es 230/57,5 mg/m² administrada dos veces al día con los alimentos, hasta una dosis máxima de 400/100 mg administrados dos veces al día. La dosis de 230/57,5 mg/m² puede ser insuficiente en algunos niños al ser coadministrada con nevirapina, nelfinavir, amprenavir o efavirenz. Un aumento de la dosis de Lopinavir/Ritonavir a 300/75 mg/m² es necesario en estos pacientes.

La siguiente tabla contiene pautas de dosificación para la solución oral de lopinavir / ritonavir basada el peso corporal en niños > 6 meses a <18 años de edad:

solución oral de lopinavir/ritonavir, basadas en el ASC, sin la administración concomitante del efavirenz, nevirapina, nelfinavir ni amprenavir > 6 meses a <18 años de edad	
Área de superficie corporal (m ²)*	Dosis administrada dos veces al día (230/57.5 mg/m ²)
0.25	0.7 mL (57.5/14.4 mg)
0.50	1.4 mL (115/28.8 mg)
0.75	2.2 mL (72.5/43.1 mg)
1.00	2.9 mL (230/57.5 mg)
1.25	3.6 mL (287.5/71.9 mg)
1.50	4.3 mL (345/86.3 mg)
1.70	5.0 mL (402.5/100.6 mg)
(*) El área de superficie corporal puede calcularse con la ecuación anterior.	

La dosificación recomendada de la solución oral de Lopinavir/Ritonavir es 12/3 mg/Kg para niños con peso corporal de <15 Kg y 10/2.5 mg/Kg para niños con pesos corporales mayores o igual a 15 a 40 Kg (aproximadamente equivalente a 230/57.5 mg/m²); administrados dos veces al día con los alimentos, hasta una dosis máxima de 400/100 mg en niños cuyo peso corporal es mayor de 40 Kg (5.0 mL) administradas dos veces al día.

La siguiente tabla contiene pautas de dosificación para la solución oral de lopinavir / ritonavir basada el peso corporal en niños > 6 meses a <18 años de edad:

Pautas de dosificación pediátrica, basadas en el peso corporal, sin la administración concomitante del efavirenz, nevirapina, nelfinavir ni amprenavir > 6 meses a <18 años de edad		
Peso corporal (Kg)	Dosis (mg/Kg)*	Volumen de solución oral B.I.D. (80 mg de lopinavir / 20 mg de ritonavir por mL)
<15 Kg	12 mg/Kg B.I.D.	
7 Kg a 10 Kg		1.25 mL
>10 Kg a <15 Kg		1.75 mL
15 Kg a 40 Kg	10 mg/Kg B.I.D.	
15 Kg a 20 Kg		2.25 mL
>20 Kg a 25 Kg		2.75 mL
>25 Kg a 30 Kg		3.50 mL
>30 Kg a 35 Kg		4.00 mL

>35 Kg a 40 Kg		4.75 mL
>40 Kg	Dosis para adultos	5.0 mL)
(*) La dosis se basó en el componente lopinavir de la solución de Lopinavir/Ritonavir (80 mg/20 mg por mL) Nota: como recomendación usar la dosis para adultos en niños mayores de 12 años de edad		

Terapia concomitante: efavirenz, nevirapina, nelfinavir o amprenavir
 Debe considerarse un aumento de la dosis de la solución oral de Lopinavir/Ritonavir a 13/3.25 mg/Kg para niños de peso corporal <15 Kg y 11/2.75 mg/Kg para niños de 15 a 45 Kg de peso corporal, administrada dos veces al día con los alimentos, hasta una dosis máxima de 533/133 mg en niños mayores de 45 Kg de peso corporal, administrada dos veces al día, al ser usadas en combinación con el efavirenz, nevirapina, amprenavir o nelfinavir. La siguiente tabla contiene las pautas de dosificación para la solución oral de Lopinavir/Ritonavir, basada en el peso corporal, cuando se usa en combinación con efavirenz, nevirapina, amprenavir o nelfinavir en el tratamiento de niños > 6 meses a <18 años de edad.

Pautas de dosificación pediátrica, basadas en el peso corporal, con la administración concomitante del efavirenz, nevirapina, nelfinavir o amprenavir > 6 meses a <18 años de edad		
Peso corporal	Dosis	Volumen de solución oral B.I.D. (80 mg de lopinavir / 20 mg de ritonavir)



MINSALUD

invima
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos



**TODOS POR UN
NUEVO PAÍS**

PAZ EQUIDAD EDUCACIÓN

(Kg)	(mg/Kg)*	por mL
<15 Kg	13 mg/Kg B.I.D.	
7 Kg a 10 Kg		1.50 mL
>10 Kg a <15 Kg		2.00 mL
15 Kg a 45 Kg	11 mg/Kg B.I.D.	
15 Kg a 20 Kg		2.50 mL
>20 Kg a 25 Kg		3.25 mL
>25 Kg a 30 Kg		4.00 mL
>30 Kg a 35 Kg		4.50 mL
>35 Kg a 40 Kg		5.0 mL ()
>40 Kg a 45 Kg		5.75 mL
>45 Kg	Dosis para adultos	6.5 mL 4)
(*) La dosis se basó en el componente lopinavir de la solución de Lopinavir/Ritonavir (80 mg/20 mg por mL) Nota: como recomendación usar la dosis para adultos en niños mayores de 12 años de edad.		

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



El uso de solución oral con una sonda de alimentación

La dosis prescrita de la solución oral de lopinavir/ritonavir se puede administrar a través de una sonda de alimentación. Siga las instrucciones de la sonda de alimentación para administrar el medicamento. Los productos que contienen alcohol, como lopinavir/ritonavir, no se recomiendan su uso con sondas de alimentación de poliuretano debido a la incompatibilidad potencial.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

KALETRA 100/25 Y SOLUCION ORAL (Uso pediátrico)

Contraindicaciones

El Lopinavir/Ritonavir está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al lopinavir, ritonavir o a cualquiera de los excipientes.

En Pacientes con insuficiencia hepática.

El Lopinavir/Ritonavir no debe ser coadministrado simultáneamente con fármacos que para su depuración sean altamente dependientes de la isoforma CYP3A y para los cuales las concentraciones plasmáticas elevadas están asociadas con eventos serios y/o eventos amenazantes de la vida. Estos fármacos aparecen listados en la Tabla 1

Tabla 1	
Fármacos que no se deben coadministrar con Lopinavir/Ritonavir	
Clase de Fármaco	Fármaco dentro de la clase que no debe coadministrarse
Antagonistas del Adrenoreceptor alfa 1	Alfuzosin HCl
Antianginoso	Ranolazina

Antiarrítmicos	Dronedarona
Antibióticos	Acido fusídico
Antigotosos	Colchicina en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática
Antihistamínicos	Astemizol, terfenadina
Antipsicóticos	Blonanserín, lurasidona, pimozida
Benzodiacepinas	Midazolam, triazolam
Derivados del ergot	Ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina, metilergonovina
Agente para la motilidad gastrointestinal	Cisaprida
Producto herbal	Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)
Antivirales de acción directa contra la hepatitis C	Elbasvir/ grazoprevir
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa	Lovastatina, simvastatina
Agonista del receptor beta 2-adrenérgico de acción prolongada	Salmeterol
Inhibidor de la enzima PDE-5	Sildenafil* (Revatio®) solo al ser usado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (PAH, por sus

	siglas en inglés)
(*) Ver las Secciones “Advertencias y precauciones” e “Interacciones del medicamento” para la coadministración del sildenafil en pacientes con disfunción eréctil.	

Advertencias y precauciones

Riesgo de prolongación de intervalo QT en el electrocardiograma.

Se han reportado casos post mercadeo de prolongación del intervalo QT y Torsades de puntas, sin embargo la causalidad de Kaletra no pudo ser establecida. Evitar el uso en pacientes con síndrome congénito de prolongación del QT, aquellos con hipocalemia, y con otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT

Interacciones del medicamento

El Lopinavir/Ritonavir es un inhibidor de la isoforma CYP3A del citocromo P450. La coadministración de Lopinavir/Ritonavir y de medicamentos metabolizados principalmente por la isoforma CYP3A, puede resultar en aumento de las concentraciones del otro medicamento en plasma, que puede aumentar o prolongar sus efectos terapéuticos y los efectos adversos.

Agentes antigotosos

Se han reportado interacciones amenazantes de la vida y fatales, en pacientes tratados con colchicina e inhibidores potentes de CYP3A, como ritonavir.

Agentes antimicobacterianos

No se debe coadministrar la dosis estándar de Lopinavir/Ritonavir con rifampin, porque grandes disminuciones en las concentraciones de Lopinavir pueden reducir significativamente el efecto terapéutico.

La coadministración de bedaquilina con inhibidores potentes de CYP3A4 puede incrementar la exposición sistémica de bedaquilina, lo cual puede aumentar potencialmente el riesgo de reacciones adversas relacionadas a la bedaquilina. La bedaquilina debe ser utilizada con precaución con Lopinavir/Ritonavir, únicamente si el beneficio de la coadministración es mayor al riesgo.

La coadministración de delamanida con un inhibidor potente de CYP3A4 (Lopinavir/Ritonavir) puede incrementar ligeramente la exposición al metabolito de delamanida, el cual ha sido asociado con prolongación del intervalo QTc. Por tanto, si se considera necesaria la coadministración de delamanida con Lopinavir/Ritonavir, se recomienda la monitorización frecuente del Electrocardiograma (ECG) durante todo el periodo de tratamiento con delamanida.

Antipsicóticos

Debe ejercerse precaución cuando se coadministra Lopinavir/Ritonavir con quetiapina. Debido a la inhibición del CYP3A por Lopinavir/Ritonavir, se espera que las concentraciones de quetiapina se incrementen, lo cual puede causar toxicidades relacionadas a la quetiapina.

Corticosteroides

El uso concomitante de Lopinavir/Ritonavir y fluticasona, budesonida, triamcinolona u otro glucocorticoide, inhalado, inyectable o intranasal que sea metabolizado por la isoenzima CYP3A4, no es recomendado a menos que el beneficio potencial del tratamiento sopesa el riesgo de efectos sistémicos del corticosteroide, incluyendo síndrome de Cushing y supresión adrenal.

El uso concomitante de Lopinavir/Ritonavir y Propionato de fluticasona puede aumentar significativamente las concentraciones en plasma de Propionato de fluticasona y reducir las concentraciones del cortisol en suero. Se han reportado efectos sistémicos de los corticosteroides, incluyendo el síndrome de Cushing y supresión suprarrenal, al ser coadministrado Lopinavir/Ritonavir con Propionato de fluticasona o budesonida, administrados por vía inhalada o intranasal, o con triamcinolona inyectable.

Inhibidores de la PDE-5

No se recomienda la administración de Lopinavir/Ritonavir con avanafil. Debe tenerse precaución especial al prescribir el sildenafil, tadalafil o vardenafil para el tratamiento de la disfunción eréctil en pacientes que reciben Lopinavir/Ritonavir. En la coadministración de Lopinavir/Ritonavir con estos medicamentos se espera que aumenten sustancialmente sus concentraciones, resultando en incrementados eventos adversos asociados, tales como hipotensión y erección prolongada. El uso concomitante del sildenafil con el Lopinavir/Ritonavir está contraindicado en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (PAH, por sus siglas en inglés).

Productos herbales

Los pacientes tratados con Lopinavir/Ritonavir no deben usar productos que contengan la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), porque puede esperarse que la coadministración disminuya las concentraciones en plasma de los inhibidores de la proteasa. Esto puede resultar en una pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia al lopinavir o a la clase terapéutica de los inhibidores de la proteasa.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa

Está contraindicado el uso simultáneo de Lopinavir/Ritonavir con la lovastatina o la simvastatina.

Debe tenerse precaución al usar simultáneamente los inhibidores de la proteasa del VIH, incluyendo el Lopinavir/Ritonavir, con la rosuvastatina o con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, que son metabolizados por la isoforma CYP3A4 (por ejemplo, la atorvastatina), ya que se puede aumentar el potencial de reacciones serias, tales como miopatía, incluyendo la rabdomiólisis.

Tipranavir

En un estudio clínico doblemente reforzado de terapia combinada del inhibidor de la proteasa, en el tratamiento múltiple de adultos VIH positivo, experimentados con la terapia, el tipranavir (500 mg administrados dos veces diarias) con ritonavir (200 mg administrados dos veces diarias), coadministrados con Lopinavir/Ritonavir (400/100 mg dos veces al día), resultó en una reducción del 55% y del 70% en los valores del Área bajo la Curva (ABC) y Concentración mínima (C_{mín}) respectivamente, de Lopinavir. Por consiguiente, no se recomienda la administración concomitante de Lopinavir/Ritonavir y el tipranavir, con una baja dosis del ritonavir.

Toxicidad en recién nacidos prematuros

Una dosis segura y eficaz de Lopinavir/Ritonavir solución oral en la población de recién nacidos prematuros no ha sido establecida. Lopinavir/Ritonavir solución oral contiene los excipientes alcohol (42,4% v / v) y propilenglicol (15,3% w / v). Lopinavir/Ritonavir solución oral no debe utilizarse en recién nacidos prematuros en el período postnatal inmediato, debido a la posible toxicidad. Cuando se administra concomitantemente con propilenglicol, el etanol inhibe competitivamente el metabolismo de propilenglicol, que puede llevar a concentraciones elevadas. Los recién nacidos prematuros pueden tener un mayor riesgo de eventos adversos asociados al propilenglicol debido a la disminución de la capacidad para metabolizar el propilenglicol, lo que conduce a la acumulación y el potencial de efectos adversos. Las cantidades totales de alcohol y propilenglicol de todos los medicamentos que se van a administrar a los infantes debe ser tomado en cuenta para evitar la toxicidad de los excipientes. Los infantes

deben ser vigilados de cerca por el aumento de la osmolaridad sérica y la creatinina sérica y la toxicidad relacionada con Lopinavir/Ritonavir solución oral, incluyendo: hiperosmolaridad, con o sin acidosis láctica, toxicidad renal, depresión del SNC (incluyendo estupor, coma y apnea), convulsiones, hipotonía, arritmias cardíacas y cambios en el ECG, y la hemólisis.

Casos postcomercialización de toxicidad cardíaca que amenazan la vida (incluyendo bloqueo AV completo, bradicardia, y cardiomiopatía), acidosis láctica, insuficiencia renal aguda, depresión del SNC y complicaciones respiratorias que puede conducir a la muerte han sido reportados, sobre todo en los recién nacidos prematuros que recibieron Lopinavir/Ritonavir solución oral.

Diabetes mellitus-hiperglucemia

Durante la vigilancia postmercado se reportó una nueva aparición de la diabetes mellitus, exacerbación de la diabetes mellitus preexistente e hiperglucemia, en pacientes infectados con VIH que recibían terapia con un inhibidor de la proteasa. Algunos pacientes requerían iniciación o ajuste de la dosis de insulina o agentes hipoglucémicos para el tratamiento de estos eventos. En algunos casos ocurrió cetoacidosis diabética. En aquellos pacientes que discontinuaron la terapia con un inhibidor de la proteasa, persistió la hiperglucemia en algunos casos. Debido a que estos eventos se reportaron voluntariamente durante la práctica clínica, no pueden hacerse estimados de la frecuencia y no se ha establecido una relación causal entre la terapia con un inhibidor de la proteasa y estos eventos. Se debe considerar la monitorización de los niveles de glucosa en sangre.

Pancreatitis

Se ha observado pancreatitis en los pacientes que reciben terapia con Lopinavir/Ritonavir, incluyendo aquellos que desarrollaron elevaciones marcadas en los triglicéridos. En algunos casos se observaron fatalidades. Aunque no se ha establecido una relación causal al Lopinavir/Ritonavir, elevaciones marcadas en los triglicéridos son un factor de riesgo para el desarrollo de la pancreatitis. Los pacientes con una enfermedad avanzada por VIH pueden estar en un riesgo incrementado de triglicéridos elevados y de pancreatitis y los pacientes con una historia de pancreatitis pueden tener un mayor riesgo de recurrencia durante la terapia con el Lopinavir/Ritonavir.

Insuficiencia hepática

El Lopinavir/Ritonavir se metaboliza principalmente por el hígado. Por consiguiente, debe ejercerse precaución al administrar este fármaco a **pacientes con deterioro de la función hepática. No se ha estudiado el Lopinavir/Ritonavir en pacientes con insuficiencia hepática severa. Los**

datos farmacocinéticos sugieren aumentos en las concentraciones de Lopinavir en plasma de aproximadamente el 30%, así como también disminuciones en los enlaces de las proteínas del plasma en los pacientes coinfectados por VIH y por el virus de la hepatitis C, con deterioro hepático leve a moderado. Los pacientes con hepatitis B o C subyacente o elevaciones marcadas en las transaminasas antes del tratamiento, pueden estar en riesgo incrementado de desarrollar elevaciones posteriores de las transaminasas. Existen reportes postmercado de disfunción hepática, incluyendo algunas fatalidades. Éstas han ocurrido generalmente en pacientes con enfermedad avanzada por VIH que toman múltiples medicaciones concomitantes para tratar la hepatitis crónica o la cirrosis subyacente. No se ha establecido una relación causal con la terapia con el Lopinavir/Ritonavir. Elevación de las transaminasas, con o sin elevación de los niveles de bilirrubina fueron reportadas en pacientes con VIH-1 mono-infectados y no infectados a los 7 días después del inicio de Lopinavir/Ritonavir en combinación con otros agentes antirretrovirales. En algunos casos, la disfunción hepática fue grave, sin embargo una relación causal definitiva con Lopinavir/Ritonavir no ha sido establecida.

Debe considerarse un control incrementado de las enzimas AST/ALT en estos pacientes, especialmente durante los primeros meses del tratamiento con el Lopinavir/Ritonavir.

Resistencia - resistencia cruzada

Se han observado varios grados de resistencia cruzada entre los inhibidores de la proteasa. El efecto de la terapia con el Lopinavir/Ritonavir sobre la eficacia de los inhibidores de la proteasa administrados posteriormente está bajo investigación.

Hemofilia

Existen reportes de sangrado incrementado, incluyendo hematomas espontáneos en la piel y hemartrosis en pacientes con hemofilia tipo A y B tratados con inhibidores de la proteasa. En algunos pacientes se administró adicionalmente el factor VIII.

En más de la mitad de casos reportados, el tratamiento con inhibidores de la proteasa continuó o se reintrodujo. No se ha establecido una relación causal o un mecanismo de acción entre la terapia con el inhibidor de la proteasa y estos eventos.

Prolongación del intervalo PR

El Lopinavir/Ritonavir ha mostrado causar una prolongación asintomática modesta del intervalo PR en algunos pacientes. Existen raros reportes de un

bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado, en pacientes con enfermedad cardíaca estructural subyacente y anormalidades preexistentes en el sistema de conducción o en pacientes que reciben medicaciones conocidas por prolongar el intervalo PR (tales como el verapamilo o el atazanavir), en pacientes que reciben el Lopinavir/Ritonavir. El Lopinavir/Ritonavir debe ser usado con precaución en tales pacientes.

Elevación de los lípidos

El tratamiento con el Lopinavir/Ritonavir ha resultado en aumentos en la concentración del colesterol total y de los triglicéridos. Debe hacerse un análisis de los triglicéridos y del colesterol antes de comenzar la terapia con el Lopinavir/Ritonavir y a intervalos periódicos durante la terapia. Los trastornos de los lípidos se deben manejar clínicamente, según se considere apropiado.

Síndrome de reconstitución inmune

Se ha reportado síndrome de reconstitución inmune en pacientes infectados por el VIH tratados en combinación con una terapia antirretroviral, incluyendo el Lopinavir/Ritonavir. Durante la fase inicial de la combinación del tratamiento antirretroviral, cuando el sistema inmune responde, los pacientes pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a las infecciones oportunistas asintomáticas o residuales (tales como la infección con el *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* pneumonia o tuberculosis) que pueden requerir una evaluación posterior y tratamiento.

Los desórdenes autoinmunes (tales como la enfermedad de Graves, polimiositis y el síndrome de Guillain-Barré) se han reportado que ocurren también en el establecimiento de la reconstitución autoinmune, sin embargo, el tiempo para su comienzo es más variable y puede ocurrir varios meses luego de iniciado el tratamiento.

Uso geriátrico

Los estudios clínicos de Lopinavir/Ritonavir no incluyeron números suficientes de individuos de 65 años o más, para determinar si ellos responden diferentemente de los individuos más jóvenes. En general, debe tenerse precaución adecuada en la administración y el control de Lopinavir/Ritonavir, en pacientes ancianos que reflejen mayor frecuencia de una reducida función hepática, renal o cardíaca y de una enfermedad concomitante u otra terapia con fármacos.

Uso pediátrico

No se han establecido la seguridad, la eficacia y los perfiles farmacocinéticos de lopinavir / ritonavir en pacientes pediátricos menores de 14 días de edad. Para el uso pediátrico de la solución oral de Lopinavir/Ritonavir. En pacientes infectados por el VIH de 14 días a 18 años de edad, el perfil de evento adverso observado durante estudios clínicos fue similar al de los pacientes adultos. El régimen de dosificación de Lopinavir/Ritonavir en una sola dosis diaria no debe ser utilizado en pacientes pediátricos.”

KALETRA 100/25 Y SOLUCION ORAL (Uso pediátrico)

Contraindicaciones

El Lopinavir/Ritonavir está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al lopinavir, ritonavir o a cualquiera de los excipientes.

En Pacientes con insuficiencia hepática.

El Lopinavir/Ritonavir no debe ser coadministrado simultáneamente con fármacos que para su depuración sean altamente dependientes de la isoforma CYP3A y para los cuales las concentraciones plasmáticas elevadas están asociadas con eventos serios y/o eventos amenazantes de la vida. Estos fármacos aparecen listados en la Tabla 1.

Tabla 1	
Fármacos que no se deben coadministrar con Lopinavir/Ritonavir	
Clase de Fármaco	Fármaco dentro de la clase que no debe coadministrarse
Antagonistas del Adrenoreceptor alfa 1	Alfuzosin HCl
Antianginoso	Ranolazina

Antiarrítmicos	Dronedarona
Antibióticos	Acido fusídico
Antigotosos	Colchicina en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática
Antihistamínicos	Astemizol, terfenadina
Antipsicóticos	Blonanserín, lurasidona, pimozida
Benzodiacepinas	Midazolam, triazolam
Derivados del ergot	Ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina, metilergonovina
Agente para la motilidad gastrointestinal	Cisaprida
Producto herbal	Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)
Antivirales de acción directa contra la hepatitis C	Elbasvir/ grazoprevir
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa	Lovastatina, simvastatina
Agonista del receptor beta 2-adrenérgico de acción prolongada	Salmeterol
Inhibidor de la enzima PDE-5	Sildenafil* (Revatio®) solo al ser usado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (PAH, por sus

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


	siglas en inglés)
(*) Ver las Secciones “Advertencias y precauciones” e “Interacciones del medicamento” para la coadministración del sildenafil en pacientes con disfunción eréctil.	

Advertencias Y Precauciones

Riesgo de prolongación de intervalo QT en el electrocardiograma.

Se han reportado casos post mercadeo de prolongación del intervalo QT y Torsades de puntas, sin embargo la causalidad de Kaletra no pudo ser establecida. Evitar el uso en pacientes con síndrome congénito de prolongación del QT, aquellos con hipocalcemia, y con otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT

Interacciones del medicamento

El Lopinavir/Ritonavir es un inhibidor de la isoforma CYP3A del citocromo P450. La coadministración de Lopinavir/Ritonavir y de medicamentos metabolizados principalmente por la isoforma CYP3A, puede resultar en aumento de las concentraciones del otro medicamento en plasma, que puede aumentar o prolongar sus efectos terapéuticos y los efectos adversos.

Agentes antigotosos

Se han reportado interacciones amenazantes de la vida y fatales, en pacientes tratados con colchicina e inhibidores potentes de CYP3A, como ritonavir.

Agentes antimicobacterianos

No se debe coadministrar la dosis estándar de Lopinavir/Ritonavir con rifampin, porque grandes disminuciones en las concentraciones de Lopinavir pueden reducir significativamente el efecto terapéutico.

La coadministración de bedaquilina con inhibidores potentes de CYP3A4 puede incrementar la exposición sistémica de bedaquilina, lo cual puede aumentar potencialmente el riesgo de reacciones adversas relacionadas a la bedaquilina. La bedaquilina debe ser utilizada con precaución con Lopinavir/Ritonavir, únicamente si el beneficio de la coadministración es mayor al riesgo.

La coadministración de delamanida con un inhibidor potente de CYP3A4 (Lopinavir/Ritonavir) puede incrementar ligeramente la exposición al

metabolito de delamanida, el cual ha sido asociado con prolongación del intervalo QTc. Por tanto, si se considera necesaria la coadministración de delamanida con Lopinavir/Ritonavir, se recomienda la monitorización frecuente del Electrocardiograma (ECG) durante todo el periodo de tratamiento con delamanida.

Antipsicóticos

Debe ejercerse precaución cuando se coadministra Lopinavir/Ritonavir con quetiapina. Debido a la inhibición del CYP3A por Lopinavir/Ritonavir, se espera que las concentraciones de quetiapina se incrementen, lo cual puede causar toxicidades relacionadas a la quetiapina.

Corticosteroides

El uso concomitante de Lopinavir/Ritonavir y fluticasona, budesonida, triamcinolona u otro glucocorticoide, inhalado, inyectable o intranasal que sea metabolizado por la isoenzima CYP3A4, no es recomendado a menos que el beneficio potencial del tratamiento sopesa el riesgo de efectos sistémicos del corticosteroide, incluyendo síndrome de Cushing y supresión adrenal.

El uso concomitante de Lopinavir/Ritonavir y Propionato de fluticasona puede aumentar significativamente las concentraciones en plasma de Propionato de fluticasona y reducir las concentraciones del cortisol en suero. Se han reportado efectos sistémicos de los corticosteroides, incluyendo el síndrome de Cushing y supresión suprarrenal, al ser coadministrado Lopinavir/Ritonavir con Propionato de fluticasona o budesonida, administrados por vía inhalada o intranasal, o con triamcinolona inyectable.

Inhibidores de la PDE-5

No se recomienda la administración de Lopinavir/Ritonavir con avanafil. Debe tenerse precaución especial al prescribir el sildenafil, tadalafil o vardenafil para el tratamiento de la disfunción eréctil en pacientes que reciben Lopinavir/Ritonavir. En la coadministración de Lopinavir/Ritonavir con estos medicamentos se espera que aumenten sustancialmente sus concentraciones, resultando en incrementados eventos adversos asociados, tales como hipotensión y erección prolongada. El uso concomitante del sildenafil con el Lopinavir/Ritonavir está contraindicado en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (PAH, por sus siglas en inglés).

Productos herbales

Los pacientes tratados con Lopinavir/Ritonavir no deben usar productos que contengan la Hierba de San Juan (Hypericum perforatum), porque puede

esperarse que la coadministración disminuya las concentraciones en plasma de los inhibidores de la proteasa. Esto puede resultar en una pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia al lopinavir o a la clase terapéutica de los inhibidores de la proteasa.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa

Está contraindicado el uso simultáneo de Lopinavir/Ritonavir con la lovastatina o la simvastatina.

Debe tenerse precaución al usar simultáneamente los inhibidores de la proteasa del VIH, incluyendo el Lopinavir/Ritonavir, con la rosuvastatina o con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, que son metabolizados por la isoforma CYP3A4 (por ejemplo, la atorvastatina), ya que se puede aumentar el potencial de reacciones serias, tales como miopatía, incluyendo la rabdomiólisis.

Tipranavir

En un estudio clínico doblemente reforzado de terapia combinada del inhibidor de la proteasa, en el tratamiento múltiple de adultos VIH positivo, experimentados con la terapia, el tipranavir (500 mg administrados dos veces diarias) con ritonavir (200 mg administrados dos veces diarias), coadministrados con Lopinavir/Ritonavir (400/100 mg dos veces al día), resultó en una reducción del 55% y del 70% en los valores del Área bajo la Curva (ABC) y Concentración mínima (C_{mín}) respectivamente, de Lopinavir. Por consiguiente, no se recomienda la administración concomitante de Lopinavir/Ritonavir y el tipranavir, con una baja dosis del ritonavir.

Toxicidad en recién nacidos prematuros

Una dosis segura y eficaz de Lopinavir/Ritonavir solución oral en la población de recién nacidos prematuros no ha sido establecida. Lopinavir/Ritonavir solución oral contiene los excipientes alcohol (42,4% v / v) y propilenglicol (15,3% w / v). Lopinavir/Ritonavir solución oral no debe utilizarse en recién nacidos prematuros en el período postnatal inmediato, debido a la posible toxicidad. Cuando se administra concomitantemente con propilenglicol, el etanol inhibe competitivamente el metabolismo de propilenglicol, que puede llevar a concentraciones elevadas. Los recién nacidos prematuros pueden tener un mayor riesgo de eventos adversos asociados al propilenglicol debido a la disminución de la capacidad para metabolizar el propilenglicol, lo que conduce a la acumulación y el potencial de efectos adversos. Las cantidades totales de alcohol y propilenglicol de todos los medicamentos que se van a administrar a los infantes debe ser tomado en cuenta para evitar la toxicidad de los excipientes. Los infantes deben ser vigilados de cerca por el aumento de la osmolaridad sérica y la creatinina sérica y la toxicidad relacionada con Lopinavir/Ritonavir solución oral.

oral, incluyendo: hiperosmolaridad, con o sin acidosis láctica, toxicidad renal, depresión del SNC (incluyendo estupor, coma y apnea), convulsiones, hipotonía, arritmias cardíacas y cambios en el ECG, y la hemólisis.

Casos postcomercialización de toxicidad cardíaca que amenazan la vida (incluyendo bloqueo AV completo, bradicardia, y cardiomiopatía), acidosis láctica, insuficiencia renal aguda, depresión del SNC y complicaciones respiratorias que puede conducir a la muerte han sido reportados, sobre todo en los recién nacidos prematuros que recibieron Lopinavir/Ritonavir solución oral.

Diabetes mellitus-hiperglucemia

Durante la vigilancia postmercadeo se reportó una nueva aparición de la diabetes mellitus, exacerbación de la diabetes mellitus preexistente e hiperglucemia, en pacientes infectados con VIH que recibían terapia con un inhibidor de la proteasa. Algunos pacientes requerían iniciación o ajuste de la dosis de insulina o agentes hipoglucémicos para el tratamiento de estos eventos. En algunos casos ocurrió cetoacidosis diabética. En aquellos pacientes que descontinuaron la terapia con un inhibidor de la proteasa, persistió la hiperglucemia en algunos casos. Debido a que estos eventos se reportaron voluntariamente durante la práctica clínica, no pueden hacerse estimados de la frecuencia y no se ha establecido una relación causal entre la terapia con un inhibidor de la proteasa y estos eventos. Se debe considerar la monitorización de los niveles de glucosa en sangre.

Pancreatitis

Se ha observado pancreatitis en los pacientes que reciben terapia con Lopinavir/Ritonavir, incluyendo aquellos que desarrollaron elevaciones marcadas en los triglicéridos. En algunos casos se observaron fatalidades. Aunque no se ha establecido una relación causal al Lopinavir/Ritonavir, elevaciones marcadas en los triglicéridos son un factor de riesgo para el desarrollo de la pancreatitis. Los pacientes con una enfermedad avanzada por VIH pueden estar en un riesgo incrementado de triglicéridos elevados y de pancreatitis y los pacientes con una historia de pancreatitis pueden tener un mayor riesgo de recurrencia durante la terapia con el Lopinavir/Ritonavir.

Insuficiencia hepática

El Lopinavir/Ritonavir se metaboliza principalmente por el hígado. Por consiguiente, debe ejercerse precaución al administrar este fármaco a pacientes con deterioro de la función hepática. No se ha estudiado el Lopinavir/Ritonavir en pacientes con insuficiencia hepática severa. Los datos farmacocinéticos sugieren aumentos en las concentraciones de Lopinavir en plasma de aproximadamente el 30%, así como también

disminuciones en los enlaces de las proteínas del plasma en los pacientes coinfectados por VIH y por el virus de la hepatitis C, con deterioro hepático leve a moderado. Los pacientes con hepatitis B o C subyacente o elevaciones marcadas en las transaminasas antes del tratamiento, pueden estar en riesgo incrementado de desarrollar elevaciones posteriores de las transaminasas. Existen reportes postmercado de disfunción hepática, incluyendo algunas fatalidades. Éstas han ocurrido generalmente en pacientes con enfermedad avanzada por VIH que toman múltiples medicaciones concomitantes para tratar la hepatitis crónica o la cirrosis subyacente. No se ha establecido una relación causal con la terapia con el Lopinavir/Ritonavir. Elevación de las transaminasas, con o sin elevación de los niveles de bilirrubina fueron reportadas en pacientes con VIH-1 mono-infectados y no infectados a los 7 días después del inicio de Lopinavir/Ritonavir en combinación con otros agentes antirretrovirales. En algunos casos, la disfunción hepática fue grave, sin embargo una relación causal definitiva con Lopinavir/Ritonavir no ha sido establecida.

Debe considerarse un control incrementado de las enzimas AST/ALT en estos pacientes, especialmente durante los primeros meses del tratamiento con el Lopinavir/Ritonavir.

Resistencia - resistencia cruzada

Se han observado varios grados de resistencia cruzada entre los inhibidores de la proteasa. El efecto de la terapia con el Lopinavir/Ritonavir sobre la eficacia de los inhibidores de la proteasa administrados posteriormente está bajo investigación.

Hemofilia

Existen reportes de sangrado incrementado, incluyendo hematomas espontáneos en la piel y hemartrosis en pacientes con hemofilia tipo A y B tratados con inhibidores de la proteasa. En algunos pacientes se administró adicionalmente el factor VIII.

En más de la mitad de casos reportados, el tratamiento con inhibidores de la proteasa continuó o se reintrodujo. No se ha establecido una relación causal o un mecanismo de acción entre la terapia con el inhibidor de la proteasa y estos eventos.

Prolongación del intervalo PR

El Lopinavir/Ritonavir ha mostrado causar una prolongación asintomática modesta del intervalo PR en algunos pacientes. Existen raros reportes de un bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado, en pacientes con enfermedad cardíaca estructural subyacente y anomalías preexistentes.

en el sistema de conducción o en pacientes que reciben medicaciones conocidas por prolongar el intervalo PR (tales como el verapamilo o el atazanavir), en pacientes que reciben el Lopinavir/Ritonavir. El Lopinavir/Ritonavir debe ser usado con precaución en tales pacientes.

Elevación de los lípidos

El tratamiento con el Lopinavir/Ritonavir ha resultado en aumentos en la concentración del colesterol total y de los triglicéridos. Debe hacerse un análisis de los triglicéridos y del colesterol antes de comenzar la terapia con el Lopinavir/Ritonavir y a intervalos periódicos durante la terapia. Los trastornos de los lípidos se deben manejar clínicamente, según se considere apropiado.

Síndrome de reconstitución inmune

Se ha reportado síndrome de reconstitución inmune en pacientes infectados por el VIH tratados en combinación con una terapia antirretroviral, incluyendo el Lopinavir/Ritonavir. Durante la fase inicial de la combinación del tratamiento antirretroviral, cuando el sistema inmune responde, los pacientes pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a las infecciones oportunistas asintomáticas o residuales (tales como la infección con el *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* pneumonia o tuberculosis) que pueden requerir una evaluación posterior y tratamiento.

Los desórdenes autoinmunes (tales como la enfermedad de Graves, polimiositis y el síndrome de Guillain-Barré) se han reportado que ocurren también en el establecimiento de la reconstitución autoinmune, sin embargo, el tiempo para su comienzo es más variable y puede ocurrir varios meses luego de iniciado el tratamiento.

Uso geriátrico

Los estudios clínicos de Lopinavir/Ritonavir no incluyeron números suficientes de individuos de 65 años o más, para determinar si ellos responden diferentemente de los individuos más jóvenes. En general, debe tenerse precaución adecuada en la administración y el control de Lopinavir/Ritonavir, en pacientes ancianos que reflejen mayor frecuencia de una reducida función hepática, renal o cardíaca y de una enfermedad concomitante u otra terapia con fármacos.

Uso pediátrico

No se han establecido la seguridad, la eficacia y los perfiles farmacocinéticos de lopinavir / ritonavir en pacientes pediátricos menores de 14 días de edad. Para el uso pediátrico de la solución oral de

Lopinavir/Ritonavir. En pacientes infectados por el VIH de 14 días a 18 años de edad, el perfil de evento adverso observado durante estudios clínicos fue similar al de los pacientes adultos. El régimen de dosificación de Lopinavir/Ritonavir en una sola dosis diaria no debe ser utilizado en pacientes pediátricos.”

KALETRA 200/50 (Uso en Adultos)

Contraindicaciones

El Lopinavir/Ritonavir está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al Lopinavir, ritonavir o a cualquiera de los excipientes.

En Pacientes con insuficiencia hepática.

El Lopinavir/Ritonavir no debe ser coadministrado simultáneamente con fármacos que para su depuración sean altamente dependientes de la isoforma CYP3A y para los cuales las concentraciones plasmáticas elevadas están asociadas con eventos serios y/o eventos amenazantes de la vida. Estos fármacos aparecen listados en la Tabla 1.

Tabla 1	
Fármacos que no se deben coadministrar con Lopinavir/Ritonavir	
Clase de Fármaco	Fármaco dentro de la clase que no debe coadministrarse
Antagonistas del Adrenoreceptor alfa 1	Alfuzosin HCl
Antianginoso	Ranolazina
Antiarrítmicos	Dronedarona
Antibióticos	Acido fusídico

Antigotosos	Colchicina en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática
Antihistamínicos	Astemizol, terfenadina
Antipsicóticos	Blonanserin, lurasidona, pimozida
Benzodiacepinas	Midazolam, triazolam
Derivados del ergot	Ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina, metilergonovina
Agente para la motilidad gastrointestinal	Cisaprida
Producto herbal	Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)
Antivirales de acción directa contra la hepatitis C	Elbasvir/ grazoprevir
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa	Lovastatina, simvastatina
Agonista del receptor beta 2-adrenérgico de acción prolongada	Salmeterol
Inhibidor de la enzima PDE-5	Sildenafil* (Revatio®) solo al ser usado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (PAH, por sus siglas en inglés)
(*) Ver las Secciones “Advertencias y precauciones” e “Interacciones de los medicamentos”	

medicamento” para la coadministración del sildenafil en pacientes con disfunción eréctil.

Nuevas interacciones:

Kaletra 100/25 y solución oral (Uso pediátrico)

Interacciones farmaco-farmaco

El Lopinavir/Ritonavir es un inhibidor de la isoforma CYP3A (citocromo P450 3A) tanto in vitro como in vivo. La coadministración de Lopinavir/Ritonavir y de fármacos metabolizados principalmente por la isoforma CYP3A (por ejemplo, los bloqueadores del canal del calcio, como la dihidropiridina, los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, los inmunosupresores y los inhibidores de la PDE-5), puede resultar en incrementadas concentraciones en plasma de los otros fármacos, que puede aumentar o prolongar sus efectos terapéuticos y sus efectos adversos. Los agentes que son extensamente metabolizados por la isoforma CYP3A y que tienen un metabolismo de primer paso alto, parecen ser los más susceptibles a grandes aumentos en los valores ABC (mayor de 3 veces), al ser coadministrados con el Lopinavir/Ritonavir. Las medicaciones que están específicamente contraindicadas, debido a la magnitud esperada de interacción y al potencial de eventos adversos serios, aparecen listadas en la Tabla 1 bajo la Sección “Contraindicaciones”.

El Lopinavir/Ritonavir es metabolizado por la isoforma CYP3A. La coadministración de Lopinavir/Ritonavir y fármacos que inducen la isoforma CYP3A pueden disminuir las concentraciones de Lopinavir en plasma y reducir su efecto terapéutico. Aunque no observado con la administración simultánea del ketoconazol, la administración concomitante de Lopinavir/Ritonavir y otros medicamentos que inhiben la isoforma CYP3A, puede aumentar las concentraciones de Lopinavir en plasma.

Agentes anti-VIH

Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (INTR)

- ☐ Estavudina y lamivudina

No se observó cambio en la farmacocinética de Lopinavir al administrar el Lopinavir/Ritonavir solo o combinado con la estavudina y la lamivudina.

- ☐ Didanosina

Se recomienda que la didanosina sea administrada con el estómago vacío; por consiguiente, la didanosina se debe administrar una hora antes o dos horas después de la administración de la solución oral de Lopinavir/Ritonavir (administrado con los alimentos).

La didanosina puede ser coadministrada con las tabletas de Lopinavir/Ritonavir sin la presencia de alimentos.

☐ Zidovudina y abacavir

El Lopinavir/Ritonavir induce la glucuronidación, por consiguiente el Lopinavir/Ritonavir tiene el potencial para reducir las concentraciones de la zidovudina y abacavir en plasma. El significado clínico de esta potencial interacción se desconoce.

☐ Tenofovir

Un estudio ha mostrado que el Lopinavir/Ritonavir aumenta las concentraciones del tenofovir. El mecanismo de esta interacción se desconoce. Los pacientes que reciben el Lopinavir/Ritonavir y el tenofovir deben ser vigilados por eventos adversos asociados con el tenofovir.

☐ Todos

Creatinfosfoquinasa incrementada, mialgia, miositis y raramente rabdomiólisis, se han reportado con los inhibidores de la proteasa, especialmente en combinación con los INTR.

Inhibidores No nucleósidos de la transcriptasa reversa (INNTR)

☐ Nevirapina

No fue aparente el cambio en la farmacocinética de Lopinavir en individuos adultos saludables durante la coadministración de la nevirapina y el Lopinavir/Ritonavir. Los resultados de un estudio con individuos pediátricos VIH positivo revelaron una disminución en las concentraciones de Lopinavir durante la coadministración de la nevirapina. Se espera que el efecto de la nevirapina en adultos VIH-positivo sea similar al de los individuos pediátricos y las concentraciones de Lopinavir pueden disminuir. El significado clínico de la interacción farmacocinética se desconoce.

Para pacientes con amplia experiencia con los inhibidores de la proteasa o con evidencia fenotípica o genotípica de pérdida significativa de la sensibilidad hacia el lopinavir, debe considerarse un aumento de la dosificación de la solución oral de Lopinavir/Ritonavir a 533/133 mg BID o de las tabletas de Lopinavir/Ritonavir a 500/125 mg BID, si se coadministran con la nevirapina. El Lopinavir/Ritonavir no se debe administrar una vez al día en combinación con la nevirapina.

Efavirenz

Cuando se usa en combinación con efavirenz y dos inhibidores de la transcriptasa inversa, análogos de nucleósidos, en múltiples individuos que han experimentado la terapia con inhibidores de la proteasa, aumenta la dosis de Lopinavir/Ritonavir 33,3% a partir de 400/100 mg () BID a 533/133 mg () BID, ó 25% a partir de 400/100 mg (2 tabletas de 200/50 mg) BID a 500/125 mg (2 tabletas de 200/50 mg + una tableta de 100/25 mg) produjo concentraciones de Lopinavir en plasma similares al compararlas con los datos históricos de Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg BID.

Para pacientes con extensa experiencia con los inhibidores de la proteasa o con evidencia fenotípica o genotípica de pérdida significativa de la sensibilidad hacia el lopinavir, debe ser considerado un incremento de la dosis de la solución oral de Lopinavir/Ritonavir a 533/133 mg BID o de Lopinavir/Ritonavir tabletas a 500/125 mg BID, al ser administrado simultáneamente con efavirenz.

Al aumentar la dosis de las tabletas de Lopinavir/Ritonavir a 600/150mg BID (3 tabletas) coadministradas con efavirenz, aumentaron significativamente las concentraciones de Lopinavir en plasma aproximadamente 36% y las concentraciones del ritonavir aproximadamente entre 56% y 92%, comparadas con las tabletas de Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg BID, sin efavirenz.

Nota:

El efavirenz y la nevirapina inducen la actividad de la isoforma CYP3A y por consiguiente tienen el potencial de disminuir las concentraciones en plasma de otros inhibidores de la proteasa, al ser usados en combinación con el Lopinavir/Ritonavir. El Lopinavir/Ritonavir no se debe administrar una vez al día en combinación con el efavirenz.

☐ **Delavirdina**

Delavirdina tiene el potencial de aumentar las concentraciones en plasma de Lopinavir.

☐ **Rilpivirina**

El uso concomitante de Lopinavir/Ritonavir con rilpivirina causa un incremento en la concentración plasmática de rilpivirina, pero no se requiere el ajuste de la dosis. Referirse a la información para prescribir de rilpivirina.

☐ **Etravirina**

El uso concomitante de Lopinavir/Ritonavir con etravirina causa disminución en la concentración plasmática de etravirina, pero no se requiere el ajuste de la dosis. Referirse a la información para prescribir de etravirina.

Inhibidores de la proteasa (IP)

☐ Amprenavir

Se espera que el Lopinavir/Ritonavir aumente las concentraciones del amprenavir (amprenavir 750 mg BID, más Lopinavir/Ritonavir, produce incremento de ABC, $C_{m\acute{a}x}$ similar e incremento en $C_{m\acute{i}n}$ en relación con lo obtenido con el amprenavir 1200 mg BID). La coadministración de Lopinavir/Ritonavir y del amprenavir resulta en concentraciones reducidas de Lopinavir. La dosis de Lopinavir/Ritonavir puede requerir ser aumentada durante la coadministración del amprenavir, especialmente en pacientes con amplia experiencia del inhibidor de la proteasa o reducida susceptibilidad viral al lopinavir.

El Lopinavir/Ritonavir no debe ser administrado una sola vez al día en combinación con el amprenavir.

☐ Fosamprenavir

Un estudio ha mostrado que la coadministración de Lopinavir/Ritonavir con el fosamprenavir, disminuye las concentraciones del amprenavir y de Lopinavir. No se han establecido dosis adecuadas de la combinación del fosamprenavir y Lopinavir/Ritonavir con respecto de la seguridad y eficacia.

☐ Indinavir

Se espera que el Lopinavir/Ritonavir aumente las concentraciones del indinavir (el indinavir 600 mg BID más Lopinavir/Ritonavir, produce ABC similar, reduce la $C_{m\acute{a}x}$ e incremento de $C_{m\acute{i}n}$ en relación con el indinavir 800 mg TID). Se puede requerir disminuir la dosis del indinavir durante la coadministración con Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg BID. El Lopinavir/Ritonavir administrado una vez al día no se ha estudiado en combinación con el indinavir.

☐ Nelfinavir

Se espera que el Lopinavir/Ritonavir aumente las concentraciones del nelfinavir y aumente el metabolito M8 del nelfinavir (nelfinavir 1000 mg BID más Lopinavir/Ritonavir produce valores ABC similares, $C_{m\acute{a}x}$ similar e incremento en la $C_{m\acute{i}n}$, en relación con la dosis de 1250 mg BID del nelfinavir). La coadministración de Lopinavir/Ritonavir y del nelfinavir, resulta en concentraciones reducidas de Lopinavir. La dosis de Lopinavir/Ritonavir puede requerir ser incrementada al ser coadministrada.

con el nelfinavir, especialmente en pacientes con VIH, con extensa experiencia con inhibidores de la proteasa o con reducida susceptibilidad viral al lopinavir. El Lopinavir/Ritonavir no debe ser administrado una vez al día en combinación con nelfinavir.

☐ **Ritonavir**

Al coadministrar el Lopinavir/Ritonavir con 100 mg adicionales del ritonavir dos veces al día, el valor ABC de Lopinavir aumentó 33% y el valor Cmín aumentó 64%, en comparación con el Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg (), administrado dos veces al día.

☐ **Saquinavir**

Se espera que el Lopinavir/Ritonavir incremente las concentraciones del saquinavir (saquinavir 800 mg BID más Lopinavir/Ritonavir produce incremento del ABC, incrementa Cmáx, incrementa Cmín, en relación con la dosis de 1200 mg de saquinavir TID). La dosis del saquinavir puede requerir ser disminuida al ser coadministrada con el Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg BID. El Lopinavir/Ritonavir administrado una vez al día no ha sido estudiado en combinación con saquinavir.

Antivirales de acción directa contra la hepatitis C

☐ **Ombitasvir / paritaprevir / ritonavir y dasabuvir:**

Concentraciones de ombitasvir, paritaprevir, y ritonavir pueden incrementarse al ser administradas conjuntamente con Lopinavir/Ritonavir. No se recomienda la administración conjunta.

Inhibidores de proteasa de VHC

☐ **Telaprevir**

La administración concomitante de telaprevir y Lopinavir/Ritonavir redujo la exposición en estado de equilibrio del telaprevir, mientras que la exposición en estado de equilibrio de Lopinavir/Ritonavir no se vio afectada.

☐ **Boceprevir**

La administración concomitante de boceprevir y Lopinavir/Ritonavir resultó en una disminución de la exposición en estado de equilibrio de boceprevir y lopinavir. No se recomienda coadministrar Lopinavir/Ritonavir y boceprevir.

☐ **Simeprevir**

El uso concomitante de Lopinavir/Ritonavir y simeprevir puede resultar en el incremento en la concentración plasmática de simeprevir. No se recomienda la coadministración de Lopinavir/Ritonavir y simeprevir.

Antagonistas del CCR5 de VIH

☐ Maraviroc

La administración concomitante de maraviroc con Lopinavir/Ritonavir incrementará los niveles plasmáticos de maraviroc. La dosis de maraviroc debe ser reducida durante la coadministración con Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg BID. Para más detalles.

☐ Otros fármacos

• Analgésicos

Fentanil

El Lopinavir/Ritonavir inhibe la isoforma CYP3A4 y se espera como resultado un aumento en las concentraciones del fentanil en plasma. Se recomienda un control cuidadoso del efecto terapéutico y de los efectos adversos (incluyendo depresión respiratoria), al administrar simultáneamente el fentanil con el Lopinavir/Ritonavir.

• Antiarrítmicos (amiodarona, bepridil, dronedarona .

Las concentraciones pueden aumentar cuando se coadministra con el Lopinavir/Ritonavir. Debe tenerse precaución y se recomienda hacer un control de las concentraciones terapéuticas.

Digoxina

Un reporte de la literatura ha mostrado que la coadministración del ritonavir (300 mg cada 12 horas) y digoxina resultó en niveles de digoxina significativamente incrementados. Debe ejercerse precaución al coadministrar el Lopinavir/Ritonavir con la digoxina, con control adecuado de los niveles séricos de digoxina.

• Agentes anticáncer (por ejemplo, dasatinib, nilotinib, venetoclax, vincristina, vinblastina)

Pueden producir aumento de sus concentraciones en suero al ser coadministrados con el Lopinavir/Ritonavir, resultando potencialmente en eventos adversos incrementados, asociados usualmente con estos agentes anticáncer. La administración concomitante de venetoclax y lopinavir/ritonavir puede aumentar la exposición a venetoclax que puede resultar en un riesgo grave de síndrome de lisis tumoral. Para venetoclax

nilotinib y dasatinib, referirse a la información de prescripción para obtener las instrucciones de dosificación.

Anticoagulantes

Las concentraciones de warfarina pueden afectarse cuando se coadministran con Lopinavir/Ritonavir. Se recomienda vigilar la relación internacional normalizada (INR, por sus siglas en inglés).

Rivaroxabán:

La coadministración de rivaroxabán y Lopinavir/Ritonavir puede incrementar la exposición de rivaroxabán, lo cual puede incrementar el riesgo de sangrado.

Anticonvulsivantes (fenobarbital, fenitoína, carbamazepina)

Estos fármacos son conocidos por inducir la isoforma CYP3A4 y pueden disminuir las concentraciones de lopinavir. El Lopinavir/Ritonavir no debe ser administrado una vez al día en combinación con fenobarbital, fenitoína ni carbamazepina.

Además, la coadministración de la fenitoína y el Lopinavir/Ritonavir resultó en disminuciones moderadas en las concentraciones en estado de equilibrio de la fenitoína. Deben ser controlados los niveles de fenitoína al ser coadministrada con el Lopinavir/Ritonavir.

Lamotrigina y valproato:

La coadministración de Lopinavir/Ritonavir y cualquiera de estos medicamentos fue asociada con la reducción en la exposición del anticonvulsivante; se ha reportado 50% de reducción en la exposición de lamotrigina. Usar con precaución. Puede requerirse un incremento en la dosis del anticonvulsivante cuando se coadministra con Lopinavir/Ritonavir y podría indicarse la vigilancia de la concentración terapéutica del anticonvulsivante, particularmente durante los ajustes de la dosis.

Antidepresivos

☐ **Bupropión**

La administración concomitante del bupropión con el Lopinavir/Ritonavir disminuirá los niveles en plasma del bupropión y su metabolito activo (hidroxibupropión).

☐ **Trazodona**

El uso concomitante del ritonavir y trazodona puede aumentar las concentraciones del trazodona. Se han observado eventos adversos de náuseas, mareos, hipotensión y síncope. Si se usa trazodona con un inhibidor de la isoforma CYP3A4, tal como el Lopinavir/Ritonavir, la

combinación debe usarse con precaución y debe considerarse una dosis más baja de trazodona.

Antifúngicos

Pueden aumentarse las concentraciones en suero del ketoconazol y el itraconazol en presencia de Lopinavir/Ritonavir. No son recomendadas altas dosis del ketoconazol ni del itraconazol (mayores de 200 mg/día).

☐ Voriconazol

Un estudio ha mostrado que la coadministración del ritonavir 100 mg cada 12 horas disminuyó los valores AUC en estado de equilibrio del voriconazol en promedio del 39%; por consiguiente, la coadministración de Lopinavir/Ritonavir y del voriconazol debe evitarse, a menos que una evaluación de la relación beneficio/riesgo para el paciente justifique el uso del voriconazol.

Agentes antigotosos

Se espera que la concentración de colchicina aumente cuando se coadministra con Lopinavir/Ritonavir. Se han reportado interacciones amenazantes de la vida y fatales, en pacientes tratados con colchicina y ritonavir. Consulte el inserto de la colchicina para la información de prescripción.

Antiinfecciosos

Se han observado incrementos moderados en el valor ABC de la claritromicina al ser coadministrada con el Lopinavir/Ritonavir. Para los pacientes con insuficiencia renal o hepática se debe considerar una reducción de la dosis de la claritromicina.

Antimicobacterianos

Rifabutina: Al ser coadministrados rifabutina con Lopinavir/Ritonavir por 10 días, los valores de la $C_{m\acute{a}x}$ y ABC de la rifabutina (fármaco original sin metabolizar y el metabolito activo 25-O-desacetil) aumentaron 3.5 y 5.7 veces respectivamente. Basados en estos datos, se recomienda una reducción de la dosis de rifabutina del 75% (es decir, 150 mg cada tercer día o 3 veces por semana) al administrarlo con el Lopinavir/Ritonavir. Puede ser necesaria una reducción posterior de la dosis de rifabutina.

Rifampicina: Debido a las grandes reducciones en las concentraciones de Lopinavir, la rifampicina no se debe usar en combinación con la dosis.

estándar de Lopinavir/Ritonavir. El uso de la rifampicina con la dosis estándar de Lopinavir/Ritonavir, puede llevar a una pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia al Lopinavir/Ritonavir o a la clase de inhibidores de la proteasa u otros agentes antirretrovirales administrados conjuntamente

La coadministración de la rifampicina con 800/200 mg de Lopinavir/Ritonavir BID resultó en una disminución de Lopinavir hasta del 57% y con el Lopinavir/Ritonavir 400/400 mg BID, resultó en reducciones de hasta el 7% comparado con el Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg BID dosificado en ausencia de la rifampicina. Se observaron elevaciones de las enzimas ALT y AST en estudios con dosis más altas de Lopinavir/Ritonavir, coadministradas con la rifampicina que pueden depender de la secuencia de administración de la dosis. Si se está considerando la coadministración, debe iniciarse el Lopinavir/Ritonavir a dosis estándar por aproximadamente 10 días, antes de la adición de la rifampicina. Posteriormente la dosis de Lopinavir/Ritonavir debe ser valorada de forma ascendente. Está indicado un control cercano de la función hepática.

Bedaquilina: en un estudio de interacción entre fármacos en voluntarios sanos con una dosis simple de 400mg de bedaquilina y Lopinavir/Ritonavir 400/100mg dos veces al día por 24 días, la exposición de bedaquilina (ABC) se incrementó un 22%. Bedaquilina debe utilizarse con precaución con Lopinavir/Ritonavir, solamente si el beneficio de la administración supera el riesgo.

Delamanida: en un estudio de interacción entre fármacos en voluntarios sanos con delamanida 100mg dos veces al día y Lopinavir/Ritonavir 400/100mg dos veces al día por 14 días, las exposiciones de delamanida y el metabolito de delamanida, DM-6705, se incrementaron ligeramente. Debido al riesgo de prolongación del intervalo QTc que se encuentra asociado a DM-6705, si se considera necesaria la coadministración de delamanida con Lopinavir/Ritonavir, se recomienda la monitorización frecuente del Electrocardiograma (ECG) durante todo el periodo de tratamiento con delamanida.

Antiparasitarios

Es posible que se presente disminución en la concentración terapéutica de la atovaquona cuando se coadministra con el Lopinavir/Ritonavir por lo cual puede ser necesario incrementar su dosis.

Antipsicóticos

Debido a la inhibición del CYP3A por Lopinavir/Ritonavir, se espera que las concentraciones de quetiapina se incrementen. Refiérase a la información de prescripción de quetiapina para instrucciones de dosificación.

Corticosteroides

☐ **Dexametasona**

Puede inducir la isoforma CYP3A4 y puede disminuir las concentraciones de Lopinavir.

☐ **Propionato de fluticasona, budesonida, triamcinolona (inalado, inyectable o intranasal)**

El uso concomitante de Lopinavir/Ritonavir y fluticasona u otro glucocorticoide que sea metabolizado por la isoenzima CYP3A4, no es recomendado a menos que el beneficio potencial del tratamiento sopesa el riesgo de efectos sistémicos del corticosteroide, incluyendo síndrome de Cushing y supresión adrenal.

Considerar alternativas al Propionato de fluticasona, budesonida, y triamcinolona inyectable, especialmente para el uso a largo plazo.

Bloqueadores dihidropiridínicos de los canales de calcio

(Por ejemplo: felodipina, nifedipina, nicardipina): sus concentraciones en suero pueden ser incrementadas con el Lopinavir/Ritonavir.

Disulfiram – metronidazol

El Lopinavir/Ritonavir solución oral contiene alcohol que puede producir reacciones similares al disulfiram, al ser coadministrado con el disulfiram o con otros fármacos que producen esta reacción, tal como el metronidazol.

Inhibidores de la PDE-5

☐ **Avanafil**

Se espera que la coadministración de Lopinavir/Ritonavir con avanafil resulte en grandes incrementos en la exposición a avanafil y por lo tanto no es recomendada.

Sildenafil

Usar el sildenafil para el tratamiento de la disfunción eréctil con precaución a dosis reducidas de 25 mg cada 48 horas, con un control incrementado de sus eventos adversos.

Está contraindicado el uso concomitante del sildenafil con el Lopinavir/Ritonavir en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (PAH, por sus siglas en inglés).

☐ **Tadalafil**

Usar el tadalafil con precaución a dosis reducidas no mayores de 10 mg cada 72 horas, con control incrementado de sus eventos adversos.

Cuando se administra tadalafil para el tratamiento de la hipertensión pulmonar

arterial de los pacientes que están recibiendo Lopinavir/Ritonavir, consulte el inserto de tadalafil para la información de prescripción.

☐ **Vardenafil**

Usar el vardenafil con precaución a dosis reducidas no mayores de 2.5 mg cada 72 horas, con control incrementado de sus eventos adversos.

Productos herbales

Los pacientes que reciben terapia con Lopinavir/Ritonavir no deben usar simultáneamente productos que contienen la Hierba de San Juan ya que puede esperarse que esta combinación reduzca las concentraciones de Lopinavir/Ritonavir en plasma. Este efecto puede ser debido a una inducción de la isoforma CYP3A4 y puede resultar en la pérdida del efecto terapéutico y la aparición de resistencia.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa

Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, que son altamente dependientes para su metabolismo de la isoforma CYP3A4, tales como la lovastatina y la simvastatina, tienen incrementos marcados en su concentración plasmática, al ser coadministrados con el Lopinavir/Ritonavir. Puesto que las incrementadas concentraciones de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa pueden causar miopatía, incluyendo rabdomiólisis, la combinación de estos fármacos con el Lopinavir/Ritonavir está contraindicada.

La atorvastatina es menos dependiente de la isoforma CYP3A para su metabolismo. Al administrar simultáneamente la atorvastatina con el Lopinavir/Ritonavir se observó un aumento promedio de 4.7 veces y de 5.9 veces en los valores respectivos de la C_{máx} y ABC de la atorvastatina.

Cuando se usa el Lopinavir/Ritonavir, se deben administrar las dosis más bajas posibles de la atorvastatina. Los resultados de un estudio de interacción del fármaco con el Lopinavir/Ritonavir y la pravastatina no mostraron interacción clínicamente significativa. El metabolismo de la pravastatina y la fluvastatina no dependen de la isoforma CYP3A4 y no se esperan interacciones con el Lopinavir/Ritonavir. Si está indicado el tratamiento con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, se recomienda la pravastatina o la fluvastatina.

Inmunosupresores

Las concentraciones de estos fármacos [por ejemplo, ciclosporina, tacrolimus y sirolimus (rapamicina)] pueden incrementarse al ser coadministradas con el Lopinavir/Ritonavir. Se recomienda un control más frecuente de la concentración terapéutica hasta haber estabilizado los niveles en sangre de estos productos.

Metadona

El Lopinavir/Ritonavir demostró disminuir las concentraciones de la metadona en plasma. Por consiguiente, se recomienda vigilar de las concentraciones de la metadona en plasma.

Anticonceptivos orales o anticonceptivos en parche

Puesto que los niveles del etinil estradiol pueden disminuir, deben usarse medidas anticonceptivas adicionales o alternativas al coadministrar Lopinavir/Ritonavir con anticonceptivos orales o anticonceptivos en parche a base de estrógeno.

Agentes vasodilatadores

La administración concomitante de bosentán y Lopinavir/Ritonavir aumentó las concentraciones máximas ($C_{máx}$) en estado de equilibrio de bosentán y el área bajo la curva (ABC) en seis veces y cinco veces, respectivamente. Consulte el inserto de bosentán para la información de prescripción.

Interacciones clínicamente significativas no esperadas con el fármaco

Los estudios de interacción del fármaco no mostraron interacción clínicamente significativa con desipramina (CYP2D6 en investigación), omeprazol o ranitidina.

Los estudios clínicos no mostraron interacción clínicamente significativa entre Lopinavir/Ritonavir y raltegravir.

Basados en los perfiles metabólicos conocidos, no se esperan interacciones del fármaco clínicamente significativas entre el Lopinavir/Ritonavir y la fluvastatina, dapsona, trimetoprim/sulfametoxazol, azitromicina ni fluconazol, en pacientes con funciones renal y hepática normales.

Kaletra 200/50 (Uso en Adultos) **Interacciones farmaco-farmaco**

El Lopinavir/Ritonavir es un inhibidor de la isoforma CYP3A (citocromo P450 3A) tanto in vitro como in vivo. La coadministración de Lopinavir/Ritonavir y de fármacos metabolizados principalmente por la isoforma CYP3A (por ejemplo, los bloqueadores del canal del calcio, como la dihidropiridina, los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, los inmunosupresores y los inhibidores de la PDE-5), puede resultar en incrementadas concentraciones en plasma de los otros fármacos, que puede aumentar o prolongar sus efectos terapéuticos y sus efectos adversos. Los agentes que son extensamente metabolizados por la isoforma CYP3A y que tienen un metabolismo de primer paso alto, parecen ser los más susceptibles a grandes aumentos en los valores ABC (mayor de 3 veces), al ser coadministrados con el Lopinavir/Ritonavir. Las medicaciones que están específicamente contraindicadas, debido a la magnitud esperada de interacción y al potencial de eventos adversos serios, aparecen listadas en la Tabla 1 bajo la Sección “Contraindicaciones”.

El Lopinavir/Ritonavir es metabolizado por la isoforma CYP3A. La coadministración de Lopinavir/Ritonavir y fármacos que inducen la isoforma CYP3A pueden disminuir las concentraciones de Lopinavir en plasma y reducir su efecto terapéutico. Aunque no observado con la administración simultánea del ketoconazol, la administración concomitante de Lopinavir/Ritonavir y otros medicamentos que inhiben la isoforma CYP3A, puede aumentar las concentraciones de Lopinavir en plasma.

Agentes anti-VIH

Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (INTR)

- ☐ Estavudina y lamivudina

No se observó cambio en la farmacocinética de Lopinavir al administrar el Lopinavir/Ritonavir solo o combinado con la estavudina y la lamivudina.

- ☐ Didanosina

Se recomienda que la didanosina sea administrada con el estómago vacío; por consiguiente, la didanosina se debe administrar una hora antes o dos horas después de la administración de la solución oral de Lopinavir/Ritonavir (administrado con los alimentos).

La didanosina puede ser coadministrada con las tabletas de Lopinavir/Ritonavir sin la presencia de alimentos.

☐ Zidovudina y abacavir

El Lopinavir/Ritonavir induce la glucuronidación, por consiguiente el Lopinavir/Ritonavir tiene el potencial para reducir las concentraciones de la zidovudina y abacavir en plasma. El significado clínico de esta potencial interacción se desconoce.

☐ Tenofovir

Un estudio ha mostrado que el Lopinavir/Ritonavir aumenta las concentraciones del tenofovir. El mecanismo de esta interacción se desconoce. Los pacientes que reciben el Lopinavir/Ritonavir y el tenofovir deben ser vigilados por eventos adversos asociados con el tenofovir.

☐ Todos

Creatinfosfoquinasa incrementada, mialgia, miositis y raramente rabdomiólisis, se han reportado con los inhibidores de la proteasa, especialmente en combinación con los INTR.

Inhibidores No nucleósidos de la transcriptasa reversa (INNTR)

☐ Nevirapina

No fue aparente el cambio en la farmacocinética de Lopinavir en individuos adultos saludables durante la coadministración de la nevirapina y el Lopinavir/Ritonavir. Los resultados de un estudio con individuos pediátricos VIH positivo revelaron una disminución en las concentraciones de Lopinavir durante la coadministración de la nevirapina. Se espera que el efecto de la nevirapina en adultos VIH-positivo sea similar al de los individuos pediátricos y las concentraciones de Lopinavir pueden disminuir. El significado clínico de la interacción farmacocinética se desconoce.

Para pacientes con amplia experiencia con los inhibidores de la proteasa o con evidencia fenotípica o genotípica de pérdida significativa de la sensibilidad hacia el lopinavir, debe considerarse un aumento de la

dosificación de la solución oral de Lopinavir/Ritonavir a 533/133 mg BID o de las tabletas de Lopinavir/Ritonavir a 500/125 mg BID, si se coadministran con la nevirapina. El Lopinavir/Ritonavir no se debe administrar una vez al día en combinación con la nevirapina.

☐ **Efavirenz**

Cuando se usa en combinación con efavirenz y dos inhibidores de la transcriptasa inversa, análogos de nucleósidos, en múltiples individuos que han experimentado la terapia con inhibidores de la proteasa, aumenta la dosis de Lopinavir/Ritonavir 33,3% a partir de 400/100 mg BID a 533/133 mg BID, ó 25% a partir de 400/100 mg (2 tabletas de 200/50 mg) BID a 500/125 mg (2 tabletas de 200/50 mg + una tableta de 100/25 mg) produjo concentraciones de Lopinavir en plasma similares al compararlas con los datos históricos de Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg BID.

Para pacientes con extensa experiencia con los inhibidores de la proteasa o con evidencia fenotípica o genotípica de pérdida significativa de la sensibilidad hacia el lopinavir, debe ser considerado un incremento de la dosis de la solución oral de Lopinavir/Ritonavir a 533/133 mg BID o de Lopinavir/Ritonavir tabletas a 500/125 mg BID, al ser administrado simultáneamente con efavirenz.

Al aumentar la dosis de las tabletas de Lopinavir/Ritonavir a 600/150mg BID (3 tabletas) coadministradas con efavirenz, aumentaron significativamente las concentraciones de Lopinavir en plasma aproximadamente 36% y las concentraciones del ritonavir aproximadamente entre 56% y 92%, comparadas con las tabletas de Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg BID, sin efavirenz.

Nota:

El efavirenz y la nevirapina inducen la actividad de la isoforma CYP3A y por consiguiente tienen el potencial de disminuir las concentraciones en plasma de otros inhibidores de la proteasa, al ser usados en combinación con el Lopinavir/Ritonavir. El Lopinavir/Ritonavir no se debe administrar una vez al día en combinación con el efavirenz.

☐ **Delavirdina**

Delavirdina tiene el potencial de aumentar las concentraciones en plasma de Lopinavir.

☐ **Rilpivirina**

El uso concomitante de Lopinavir/Ritonavir con rilpivirina causa un incremento en la concentración plasmática de rilpivirina, pero no se requiere el ajuste de la dosis. Referirse a la información para prescribir de rilpivirina.

☐ **Etravirina**

El uso concomitante de Lopinavir/Ritonavir con etravirina causa disminución en la concentración plasmática de etravirina, pero no se requiere el ajuste de la dosis. Referirse a la información para prescribir de etravirina.

Inhibidores de la proteasa (IP)

☐ **Amprenavir**

Se espera que el Lopinavir/Ritonavir aumente las concentraciones del amprenavir (amprenavir 750 mg BID, más Lopinavir/Ritonavir, produce incremento de ABC, C_{máx} similar e incremento en C_{mín} en relación con lo obtenido con el amprenavir 1200 mg BID). La coadministración de Lopinavir/Ritonavir y del amprenavir resulta en concentraciones reducidas de Lopinavir. La dosis de Lopinavir/Ritonavir puede requerir ser aumentada durante la coadministración del amprenavir, especialmente en pacientes con amplia experiencia del inhibidor de la proteasa o reducida susceptibilidad viral al Lopinavir.

El Lopinavir/Ritonavir no debe ser administrado una sola vez al día en combinación con el amprenavir.

☐ **Fosamprenavir**

Un estudio ha mostrado que la coadministración de Lopinavir/Ritonavir con el fosamprenavir, disminuye las concentraciones del amprenavir y de Lopinavir. No se han establecido dosis adecuadas de la combinación del fosamprenavir y Lopinavir/Ritonavir con respecto de la seguridad y eficacia.

☐ **Indinavir**

Se espera que el Lopinavir/Ritonavir aumente las concentraciones del indinavir (el indinavir 600 mg BID más Lopinavir/Ritonavir, produce ABC similar, reduce la C_{máx} e incremento de C_{mín} en relación con el indinavir 800 mg TID). Se puede requerir disminuir la dosis del indinavir durante la coadministración con Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg BID. El Lopinavir/Ritonavir administrado una vez al día no se ha estudiado en combinación con el indinavir.

☐ **Nelfinavir**

Se espera que el Lopinavir/Ritonavir aumente las concentraciones del nelfinavir y aumente el metabolito M8 del nelfinavir (nelfinavir 1000 mg BID más Lopinavir/Ritonavir produce valores ABC similares, $C_{m\acute{a}x}$ similar e incremento en la $C_{m\acute{i}n}$, en relación con la dosis de 1250 mg BID del nelfinavir). La coadministración de Lopinavir/Ritonavir y del nelfinavir, resulta en concentraciones reducidas de Lopinavir. La dosis de Lopinavir/Ritonavir puede requerir ser incrementada al ser coadministrada con el nelfinavir, especialmente en pacientes con VIH, con extensa experiencia con inhibidores de la proteasa o con reducida susceptibilidad viral al lopinavir. El Lopinavir/Ritonavir no debe ser administrado una vez al día en combinación con nelfinavir.

☐ **Ritonavir**

Al coadministrar el Lopinavir/Ritonavir con 100 mg adicionales del ritonavir dos veces al día, el valor ABC de Lopinavir aumentó 33% y el valor $C_{m\acute{i}n}$ aumentó 64%, en comparación con el Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg, administrado dos veces al día.

☐ **Saquinavir**

Se espera que el Lopinavir/Ritonavir incremente las concentraciones del saquinavir (saquinavir 800 mg BID más Lopinavir/Ritonavir produce incremento del ABC, incrementa $C_{m\acute{a}x}$, incrementa $C_{m\acute{i}n}$, en relación con la dosis de 1200 mg de saquinavir TID). La dosis del saquinavir puede requerir ser disminuida al ser coadministrada con el Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg BID. El Lopinavir/Ritonavir administrado una vez al día no ha sido estudiado en combinación con saquinavir.

Antivirales de acción directa contra la hepatitis C

☐ **Ombitasvir / paritaprevir / ritonavir y dasabuvir:**

Concentraciones de ombitasvir, paritaprevir, y ritonavir pueden incrementarse al ser administradas conjuntamente con Lopinavir/Ritonavir. No se recomienda la administración conjunta.

Inhibidores de proteasa de VHC

☐ **Telaprevir**

La administración concomitante de telaprevir y Lopinavir/Ritonavir redujo la exposición en estado de equilibrio del telaprevir, mientras que la exposición en estado de equilibrio de Lopinavir/Ritonavir no se vio afectada.

☐ **Boceprevir**

La administración concomitante de boceprevir y Lopinavir/Ritonavir resultó en una disminución de la exposición en estado de equilibrio de boceprevir y Lopinavir. No se recomienda coadministrar Lopinavir/Ritonavir y boceprevir.

☐ **Simeprevir**

El uso concomitante de Lopinavir/Ritonavir y simeprevir puede resultar en el incremento en la concentración plasmática de simeprevir. No se recomienda la coadministración de Lopinavir/Ritonavir y simeprevir.

Antagonistas del CCR5 de VIH

☐ **Maraviroc**

La administración concomitante de maraviroc con Lopinavir/Ritonavir incrementará los niveles plasmáticos de maraviroc. La dosis de maraviroc debe ser reducida durante la coadministración con Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg BID. Para más detalles, ver la información de prescripción completa de maraviroc.

☐ **Otros fármacos**

• **Analgésicos**

Fentanil

El Lopinavir/Ritonavir inhibe la isoforma CYP3A4 y se espera como resultado un aumento en las concentraciones del fentanil en plasma. Se recomienda un control cuidadoso del efecto terapéutico y de los efectos adversos (incluyendo depresión respiratoria), al administrar simultáneamente el fentanil con el Lopinavir/Ritonavir.

• **Antiarrítmicos (amiodarona, bepridil, dronedarona, lidocaína sistémica y quinidina)**

Las concentraciones pueden aumentar cuando se coadministra con el Lopinavir/Ritonavir. Debe tenerse precaución y se recomienda hacer un control de las concentraciones terapéuticas.

Digoxina

Un reporte de la literatura ha mostrado que la coadministración del ritonavir (300 mg cada 12 horas) y digoxina resultó en niveles de digoxina significativamente incrementados. Debe ejercerse precaución al coadministrar el Lopinavir/Ritonavir con la digoxina, con control adecuado de los niveles séricos de digoxina.

- Agentes anticáncer (por ejemplo, dasatinib, nilotinib, venetoclax, vincristina, vinblastina)

Pueden producir aumento de sus concentraciones en suero al ser coadministrados con el Lopinavir/Ritonavir, resultando potencialmente en eventos adversos incrementados, asociados usualmente con estos agentes anticáncer. La administración concomitante de venetoclax y lopinavir/ritonavir puede aumentar la exposición a venetoclax que puede resultar en un riesgo grave de síndrome de lisis tumoral. Para venetoclax, nilotinib y dasatinib, referirse a la información de prescripción para obtener las instrucciones de dosificación.

Anticoagulantes

Las concentraciones de warfarina pueden afectarse cuando se coadministran con Lopinavir/Ritonavir. Se recomienda vigilar la relación internacional normalizada (INR, por sus siglas en inglés).

Rivaroxabán:

La coadministración de rivaroxabán y Lopinavir/Ritonavir puede incrementar la exposición de rivaroxabán, lo cual puede incrementar el riesgo de sangrado.

Anticonvulsivantes (fenobarbital, fenitoína, carbamazepina)

Estos fármacos son conocidos por inducir la isoforma CYP3A4 y pueden disminuir las concentraciones de Lopinavir. El Lopinavir/Ritonavir no debe ser administrado una vez al día en combinación con fenobarbital, fenitoína ni carbamazepina.

Además, la coadministración de la fenitoína y el Lopinavir/Ritonavir resultó en disminuciones moderadas en las concentraciones en estado de equilibrio de la fenitoína. Deben ser controlados los niveles de fenitoína al ser coadministrada con el Lopinavir/Ritonavir.

Lamotrigina y valproato:

La coadministración de Lopinavir/Ritonavir y cualquiera de estos medicamentos fue asociada con la reducción en la exposición del

anticonvulsivante; se ha reportado 50% de reducción en la exposición de lamotrigina. Usar con precaución. Puede requerirse un incremento en la dosis del anticonvulsivante cuando se coadministra con Lopinavir/Ritonavir y podría indicarse la vigilancia de la concentración terapéutica del anticonvulsivante, particularmente durante los ajustes de la dosis.

Antidepresivos

- ☐ Bupropión

La administración concomitante del bupropión con el Lopinavir/Ritonavir disminuirá los niveles en plasma del bupropión y su metabolito activo (hidroxibupropión).

- ☐ Trazodona

El uso concomitante del ritonavir y trazodona puede aumentar las concentraciones del trazodona. Se han observado eventos adversos de náuseas, mareos, hipotensión y síncope. Si se usa trazodona con un inhibidor de la isoforma CYP3A4, tal como el Lopinavir/Ritonavir, la combinación debe usarse con precaución y debe considerarse una dosis más baja de trazodona.

Antifúngicos

Pueden aumentarse las concentraciones en suero del ketoconazol y el itraconazol en presencia de Lopinavir/Ritonavir. No son recomendadas altas dosis del ketoconazol ni del itraconazol (mayores de 200 mg/día).

- ☐ Voriconazol

Un estudio ha mostrado que la coadministración del ritonavir 100 mg cada 12 horas disminuyó los valores AUC en estado de equilibrio del voriconazol en promedio del 39%; por consiguiente, la coadministración de Lopinavir/Ritonavir y del voriconazol debe evitarse, a menos que una evaluación de la relación beneficio/riesgo para el paciente justifique el uso del voriconazol.

Agentes antigotosos

Se espera que la concentración de colchicina aumente cuando se coadministra con Lopinavir/Ritonavir. Se han reportado interacciones amenazantes de la vida y fatales, en pacientes tratados con colchicina y ritonavir. Consulte el inserto de la colchicina para la información de prescripción.

Antiinfecciosos

Se han observado incrementos moderados en el valor ABC de la claritromicina al ser coadministrada con el Lopinavir/Ritonavir. Para los pacientes con insuficiencia renal o hepática se debe considerar una reducción de la dosis de la claritromicina.

Antimicobacterianos

Rifabutina: Al ser coadministrados rifabutina con Lopinavir/Ritonavir por 10 días, los valores de la C_{max} y ABC de la rifabutina (fármaco original sin metabolizar y el metabolito activo 25-O-desacetil) aumentaron 3.5 y 5.7 veces respectivamente. Basados en estos datos, se recomienda una reducción de la dosis de rifabutina del 75% (es decir, 150 mg cada tercer día o 3 veces por semana) al administrarlo con el Lopinavir/Ritonavir. Puede ser necesaria una reducción posterior de la dosis de rifabutina.

Rifampicina: Debido a las grandes reducciones en las concentraciones de Lopinavir, la rifampicina no se debe usar en combinación con la dosis estándar de Lopinavir/Ritonavir. El uso de la rifampicina con la dosis estándar de Lopinavir/Ritonavir, puede llevar a una pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia al Lopinavir/Ritonavir o a la clase de inhibidores de la proteasa u otros agentes antirretrovirales administrados conjuntamente

La coadministración de la rifampicina con 800/200 mg de Lopinavir/Ritonavir BID resultó en una disminución de Lopinavir hasta del 57% y con el Lopinavir/Ritonavir 400/400 mg BID, resultó en reducciones de hasta el 7% comparado con el Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg BID dosificado en ausencia de la rifampicina. Se observaron elevaciones de las enzimas ALT y AST en estudios con dosis más altas de Lopinavir/Ritonavir, coadministradas con la rifampicina que pueden depender de la secuencia de administración de la dosis. Si se está considerando la coadministración, debe iniciarse el Lopinavir/Ritonavir a dosis estándar por aproximadamente 10 días, antes de la adición de la rifampicina. Posteriormente la dosis de Lopinavir/Ritonavir debe ser valorada de forma ascendente. Está indicado un control cercano de la función hepática.

Bedaquilina: en un estudio de interacción entre fármacos en voluntarios sanos con una dosis simple de 400mg de bedaquilina y Lopinavir/Ritonavir 400/100mg dos veces al día por 24 días, la exposición de bedaquilina (ABC)

se incrementó un 22%. Bedequilina debe utilizarse con precaución con Lopinavir/Ritonavir, solamente si el beneficio de la administración supera el riesgo.

Delamanida: en un estudio de interacción entre fármacos en voluntarios sanos con delamanida 100mg dos veces al día y Lopinavir/Ritonavir 400/100mg dos veces al día por 14 días, las exposiciones de delamanida y el metabolito de delamanida, DM-6705, se incrementaron ligeramente. Debido al riesgo de prolongación del intervalo QTc que se encuentra asociado a DM-6705, si se considera necesaria la coadministración de delamanida con Lopinavir/Ritonavir, se recomienda la monitorización frecuente del Electrocardiograma (ECG) durante todo el periodo de tratamiento con delamanida.

Antiparasitarios

Es posible que se presente disminución en la concentración terapéutica de la atovaquona cuando se coadministra con el Lopinavir/Ritonavir por lo cual puede ser necesario incrementar su dosis.

Antipsicóticos

Debido a la inhibición del CYP3A por Lopinavir/Ritonavir, se espera que las concentraciones de quetiapina se incrementen. Refiérase a la información de prescripción de quetiapina para instrucciones de dosificación.

Corticosteroides

☐ **Dexametasona**

Puede inducir la isoforma CYP3A4 y puede disminuir las concentraciones de Lopinavir.

☐ **Propionato de fluticasona, budesonida, triamcinolona (inalado, inyectable o intranasal)**

El uso concomitante de Lopinavir/Ritonavir y fluticasona u otro glucocorticoide que sea metabolizado por la isoenzima CYP3A4, no es recomendado a menos que el beneficio potencial del tratamiento sopesa el riesgo de efectos sistémicos del corticosteroide, incluyendo síndrome de Cushing y supresión adrenal.

Considerar alternativas al Propionato de fluticasona, budesonida y triamcinolona inyectable, especialmente para el uso a largo plazo.

Bloqueadores dihidropiridínicos de los canales de calcio

(Por ejemplo: felodipina, nifedipina, nicardipina): sus concentraciones en suero pueden ser incrementadas con el Lopinavir/Ritonavir.

Disulfiram – metronidazol

El Lopinavir/Ritonavir solución oral contiene alcohol que puede producir reacciones similares al disulfiram, al ser coadministrado con el disulfiram o con otros fármacos que producen esta reacción, tal como el metronidazol.

Inhibidores de la PDE-5

☐ Avanafil

Se espera que la coadministración de Lopinavir/Ritonavir con avanafil resulte en grandes incrementos en la exposición a avanafil y por lo tanto no es recomendada.

☐ Sildenafil

Usar el sildenafil para el tratamiento de la disfunción eréctil con precaución a dosis reducidas de 25 mg cada 48 horas, con un control incrementado de sus eventos adversos.

Está contraindicado el uso concomitante del sildenafil con el Lopinavir/Ritonavir en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (PAH, por sus siglas en inglés).

☐ Tadalafil

Usar el tadalafil con precaución a dosis reducidas no mayores de 10 mg cada 72 horas, con control incrementado de sus eventos adversos.

Cuando se administra tadalafil para el tratamiento de la hipertensión pulmonar arterial de los pacientes que están recibiendo Lopinavir/Ritonavir, consulte el inserto de tadalafil para la información de prescripción.

☐ Vardenafil

Usar el vardenafil con precaución a dosis reducidas no mayores de 2.5 mg cada 72 horas, con control incrementado de sus eventos adversos.

Productos herbales

Los pacientes que reciben terapia con Lopinavir/Ritonavir no deben usar simultáneamente productos que contienen la Hierba de San Juan ya que puede esperarse que esta combinación reduzca las concentraciones de Lopinavir/ritonavir en plasma. Este efecto puede ser debido a una inducción de la isoforma CYP3A4 y puede resultar en la pérdida del efecto terapéutico y la aparición de resistencia.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa

Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, que son altamente dependientes para su metabolismo de la isoforma CYP3A4, tales como la lovastatina y la simvastatina, tienen incrementos marcados en su concentración plasmática, al ser coadministrados con el Lopinavir/Ritonavir. Puesto que las incrementadas concentraciones de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa pueden causar miopatía, incluyendo rabdomiólisis, la combinación de estos fármacos con el Lopinavir/Ritonavir está contraindicada.

La atorvastatina es menos dependiente de la isoforma CYP3A para su metabolismo. Al administrar simultáneamente la atorvastatina con el Lopinavir/Ritonavir se observó un aumento promedio de 4.7 veces y de 5.9 veces en los valores respectivos de la $C_{máx}$ y ABC de la atorvastatina. Cuando se usa el Lopinavir/Ritonavir, se deben administrar las dosis más bajas posibles de la atorvastatina. Los resultados de un estudio de interacción del fármaco con el Lopinavir/Ritonavir y la pravastatina no mostraron interacción clínicamente significativa. El metabolismo de la pravastatina y la fluvastatina no dependen de la isoforma CYP3A4 y no se esperan interacciones con el Lopinavir/Ritonavir. Si está indicado el tratamiento con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, se recomienda la pravastatina o la fluvastatina.

Inmunosupresores

Las concentraciones de estos fármacos [por ejemplo, ciclosporina, tacrolimus y sirolimus (rapamicina)] pueden incrementarse al ser coadministradas con el Lopinavir/Ritonavir. Se recomienda un control más frecuente de la concentración terapéutica hasta haber estabilizado los niveles en sangre de estos productos.

Metadona

El Lopinavir/Ritonavir demostró disminuir las concentraciones de la metadona en plasma. Por consiguiente, se recomienda vigilar de las concentraciones de la metadona en plasma.

Anticonceptivos orales o anticonceptivos en parche

Puesto que los niveles del etinil estradiol pueden disminuir, deben usarse medidas anticonceptivas adicionales o alternativas al coadministrar Lopinavir/ritonavir con anticonceptivos orales o anticonceptivos en parche a base de estrógeno.

Agentes vasodilatadores

La administración concomitante de bosentán y Lopinavir/Ritonavir aumentó las concentraciones máximas (C_{máx}) en estado de equilibrio de bosentán y el área bajo la curva (ABC) en seis veces y cinco veces, respectivamente. Consulte el inserto de bosentán para la información de prescripción.

Interacciones clínicamente significativas no esperadas con el fármaco

Los estudios de interacción del fármaco no mostraron interacción clínicamente significativa con desipramina (CYP2D6 en investigación), omeprazol o ranitidina.

Los estudios clínicos no mostraron interacción clínicamente significativa entre Lopinavir/Ritonavir y raltegravir.

Basados en los perfiles metabólicos conocidos, no se esperan interacciones del fármaco clínicamente significativas entre el Lopinavir/Ritonavir y la fluvastatina, dapsona, trimetoprim/sulfametoxazol, azitromicina ni fluconazol, en pacientes con funciones renal y hepática normales

3.1.9.2 PARACETAMOL (ACETAMINOFÉN) 1G/100ML SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN

Expediente : 20048683
Radicado : 2017132849
Fecha : 14/09/2017
Interesado : Fresenius Kabi Colombia S.A.S.

Composición: Cada vial por 100mL contiene 1g de Paracetamol (Acetaminofen)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Paracetamol kabi esta indicado en: tratamiento rapido de dolor moderado, especialmente luego de una cirugía, en el tratamiento rapido de la fiebre, cuando por una necesidad se justifica clínicamente la administración

intravenosa para tratar dolor y/o hipertemia y/o cuando las demás vías de administración no son posibles.

Contraindicaciones: hipersensibilidad a la sustancia activa, paracetamol hidrocloruro (profarmaco del paracetamol) o a cualquiera de sus excipientes, insuficiencia hepatocelular grave.

Precauciones y advertencias: se recomienda el uso de un adecuado tratamiento analgésico oral tan pronto como la vía de administración sea posible. Con el fin de evitar el riesgo de sobredosis, comprobar que otros productos medicinales administrados no contienen paracetamol o el clorhidrato de paracetamol.

Las dosis superiores a las recomendadas implican un riesgo de daño hepático grave. Los signos clínicos y síntomas de daño hepático (incluyendo hepatitis fulminante, insuficiencia hepática, hepatitis colestásica, hepatitis citolítica). Generalmente no se observan hasta dentro de dos días y hasta un máximo de 4-6 días, después de la administración.

El tratamiento con antidoto debe administrarse tan pronto como sea posible.

El paracetamol debe utilizarse con especial precaución en las siguientes circunstancias:

- * la insuficiencia hepatocelular (Child-Pugh < 9).
- * síndrome de Gilbert Meulengracht (ictericia familiar no hemolítica).
- * La insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml / min). El abuso crónico de alcohol. La desnutrición crónica (baja de las reservas de glutatión hepático). En pacientes que sufren de un origen genético del G-6-PD (favismo) la aparición de una anemia hemolítica es posible debido a la asignación reducida de glutatión tras la administración de paracetamol. Deshidratación efectos sobre las pruebas de laboratorio. El paracetamol puede interferir con los análisis de ácido úrico con ácido fosfotungstico y las pruebas de azúcar en la sangre con glucosa oxidasa-peroxidasa.

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
- Inserto versión ES_FK_17_471_00_VV

Nueva dosificación:

Recién nacidos prematuros: No se dispone de datos sobre la seguridad y eficacia en recién nacidos prematuros.

Recién nacidos a término, lactantes y niños que pesan menos de 10 kg (aproximadamente hasta 1 año de edad): 7,5 mg de Paracetamol por Kg de peso, es decir, 0.75 ml de solución de Paracetamol solución inyectable por Kg de peso.

- Hasta cuatro veces al día.
- Debe dejarse un intervalo de al menos 4 horas entre cada administración.

La dosis máxima diaria no debe superar los 30 mg por Kilogramo de peso. Niños y Adolescentes que pesan más de 10 kg y menos de 50 Kg: 10 mg de Paracetamol por Kilogramo de peso, es decir, 1,0 ml de solución por Kg de peso.

- Hasta cuatro veces al día
- Debe dejarse un intervalo de al menos 4 horas entre cada administración

Para los niños la dosis no debe superar los 40 mg /Kg por día, repartido en concentraciones que no proporcionen más de 10 mg/Kg por toma. Sin embargo, teniendo en cuenta que existe la posibilidad en que el niño pueda requerir una dosis cada 4 horas, la dosis total por día puede ser hasta de 60 mg/Kg, sin superar la misma con una dosis por toma no superior a 10 mg/Kg.

Adultos que pesan más de 50 kg: 500 mg de Paracetamol por cada toma.

- Hasta 4 veces al día
- El esquema posológico con acetaminofén no deberá superar los 4 g por día.

Debe dejarse un intervalo de al menos 4 horas entre cada administración.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ajustarse a los conceptos emitidos mediante Acta No. 03 de 2014, numeral 3.6.1., y Acta No. 02 de 2015, numeral 3.1.9.7., por tanto la Sala ratifica el llamado a revisión de oficio a la cual debe ajustarse el interesado.

3.1.9.3 RITALINA 10 MG COMPRIMIDOS
RITALINA® LA 20 MG CAPSULAS DE LIBERACION
PROLONGADA
RITALINA® LA 30 MG
RITALINA® LA CAPSULAS DE LIBERACION MODIFICADA 40 MG

Expediente : 227970 / 19930175 / 19930176 / 19930177
Radicado : 2017132912 / 2017132918 / 2017132924 / 2017132926
Fecha : 14/09/2017
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada comprimido contiene 10mg de Clorhidrato de Metilfenidato
Cada capsula contiene 20mg de Clorhidrato de Metilfenidato
Cada capsula contiene 30mg de Hidrocloruro De Metilfenidato
Cada capsula contiene 40mg de Metilfenidato clorhidrato

Forma farmacéutica:

Comprimidos

Capsulas de liberacion prolongada

Indicaciones: Tratamiento del síndrome de déficit de atención e hiperactividad y narcolepsia para las tabletas de metilfenidato convencionales y las formas farmacéuticas tabletas sr. Para las tabletas l.a. solamente se aceptan la indicación de síndrome de déficit de atención e hiperactividad.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al metilfenidato o cualquiera de los excipientes, ansiedad y tensión, agitación e hipertiroidismo. Enfermedades cardiovasculares preexistentes, como hipertensión arterial grave, angina de pecho, arteriopatía oclusiva, insuficiencia cardíaca, cardiopatías congénitas hemodinámicamente significativas, miocardiopatías, infarto de miocardio, arritmias potencialmente mortales y canalopatías (trastornos causados por disfunción de los canales iónicos). Durante el tratamiento con inhibidores no selectivos e irreversibles de la monoaminooxidasa (mao), o en un plazo de un mínimo de 2 semanas después de suspender la administración de dichos fármacos debido al riesgo de crisis hipertensiva. Glaucoma, feocromocitoma; diagnóstico o antecedentes familiares de síndrome de gilles de la tourette.

Reacciones adversas:

También es muy frecuente la falta de apetito, que suele ser pasajera. Los dolores abdominales, las náuseas y los vómitos son frecuentes o muy frecuentes, suelen ocurrir al comienzo del tratamiento y pueden aliviarse con el consumo simultáneo de alimentos.

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.
- Información para prescribir versión 2017-PSB/GLC-0880-s de 17 de julio de 2017
- Declaración sucinta versión 2017-PSB/GLC-0880-s de 17 de julio de 2017

Nueva dosificación:

Se incluye en posología y administración.

Cribado preterapéutico

Antes de comenzar el tratamiento con Ritalina hay que evaluar si el paciente padece trastornos cardiovasculares y psiquiátricos preexistentes o tiene antecedentes familiares de trastornos psiquiátricos, arritmia ventricular y muerte súbita. El peso y la altura también se deben medir antes del tratamiento y documentarlos en una curva de crecimiento.

Nuevas precauciones y advertencias:

Síndrome serotoninérgico

Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico tras la administración de metilfenidato con otros fármacos serotoninérgicos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSNA). No se recomienda el uso concomitante de metilfenidato y fármacos serotoninérgicos, ya que puede provocar la aparición del síndrome serotoninérgico. Entre los síntomas del síndrome serotoninérgico se incluyen alteraciones del estado mental (p. ej., agitación, alucinaciones, delirio y coma), inestabilidad del sistema autónomo (p. ej., taquicardia, tensión arterial variable, mareos, diaforesis, crisis vasomotoras, hipertermia), síntomas neuromusculares (p. ej., temblores, rigidez, mioclonías, hiperreflexia, descoordinación), convulsiones y/o síntomas gastrointestinales (p. ej., náuseas, vómitos, diarrea). Es importante reconocer con rapidez estos síntomas con el fin de suspender definitivamente el tratamiento con metilfenidato y fármacos serotoninérgicos e instaurar el tratamiento adecuado.

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 precauciones y advertencias.**
- **Información para prescribir versión 2017-PSB/GLC-0880-s de 17 de julio de 2017**
- **Declaración sucinta versión 2017-PSB/GLC-0880-s de 17 de julio de 2017**

Nueva dosificación:

Se incluye en posología y administración.

Cribado preterapéutico

Antes de comenzar el tratamiento con Ritalina hay que evaluar si el paciente padece trastornos cardiovasculares y psiquiátricos preexistentes o tiene

antecedentes familiares de trastornos psiquiátricos, arritmia ventricular y muerte súbita. El peso y la altura también se deben medir antes del tratamiento y documentarlos en una curva de crecimiento.

Nuevas precauciones y advertencias:

Síndrome serotoninérgico

Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico tras la administración de metilfenidato con otros fármacos serotoninérgicos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSNA). No se recomienda el uso concomitante de metilfenidato y fármacos serotoninérgicos, ya que puede provocar la aparición del síndrome serotoninérgico. Entre los síntomas del síndrome serotoninérgico se incluyen alteraciones del estado mental (p. ej., agitación, alucinaciones, delirio y coma), inestabilidad del sistema autónomo (p. ej., taquicardia, tensión arterial variable, mareos, diaforesis, crisis vasomotoras, hipertermia), síntomas neuromusculares (p. ej., temblores, rigidez, mioclonías, hiperreflexia, descoordinación), convulsiones y/o síntomas gastrointestinales (p. ej., náuseas, vómitos, diarrea). Es importante reconocer con rapidez estos síntomas con el fin de suspender definitivamente el tratamiento con metilfenidato y fármacos serotoninérgicos e instaurar el tratamiento adecuado.

3.1.9.4 BENZAC AC WASH 5% GEL

Expediente : 49424
Radicado : 2017132952
Fecha : 14/09/2017
Interesado : Galderma de Colombia S.A.

Composición: Cada 100g de gel contiene 5g de Peroxido de BENZOILO hidratado al 70% equivalente a de Peroxido de Benzoilo Anhidro

Forma farmacéutica: Gel topico

Indicaciones: El peróxido de benzoilo está indicado para el tratamiento del acné vulgaris leve a moderado.

Contraindicaciones: El peróxido de benzoilo está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes.

Precauciones y advertencias:

Debe evitarse el contacto del producto con los ojos, los párpados, la boca, los labios, otras membranas mucosas y la piel abierta. Durante las primeras semanas de tratamiento, se producirá un repentino aumento de la descamación y el enrojecimiento en la mayoría de los pacientes, y normalmente disminuirá en uno o dos días si el tratamiento se interrumpe temporalmente. Se debe advertir a los pacientes que la aplicación excesiva no mejorará la eficacia, pero puede aumentar el riesgo de irritación de la piel. Como el peróxido de benzoilo puede aumentar la sensibilidad a la luz solar, no deben usarse lámparas solares y debe evitarse o minimizarse la exposición deliberada o prolongada a la luz solar.

Cuando no pueda evitarse la exposición a la luz solar fuerte, se debe aconsejar a los pacientes que usen un filtro solar y ropa que los proteja. El producto puede desteñir el cabello y las telas de color o teñidas.

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 reacciones adversas
- Inserto versión P27407-0
- Información para prescribir versión P27407-0

Nueva dosificación:

Cómo usar Benzac AC Wash 5%?

A menos que se prescriba lo contrario, Benzac AC Wash (peróxido de benzoilo), se debería aplicar una o dos veces al día sobre las zonas afectadas de la piel. Humedecer la zona a tratar, aplicar la preparación con las manos y lavar la zona afectada con el gel. El tiempo de contacto con la piel debería ser de 1 a 5 minutos, después enjuagar bien con agua y secar.

Si usa más Benzac AC Wash 5% del que debiera

Benzac AC Wash 5% está indicado solo para tratamiento tópico. Si la medicación se aplica de forma excesiva no se obtendrán mejores o más rápidos resultados y podría desarrollarse una irritación severa. En este evento el tratamiento debe ser discontinuado y se debe instituir una terapia sintomática adecuada.

Si usted olvida usar Benzac AC Wash 5%

Si olvida aplicar Benzac AC Wash 5%, continúe utilizándolo como venía haciéndolo cuando le corresponda la siguiente administración. No duplique la dosis.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al medicamento

Precauciones y advertencias

Qué necesita saber antes de usar Benzac AC Wash 5%?

En la primera aplicación, es posible que note una ligera sensación de quemazón y, transcurridos unos días después de la misma, se producirá cierto enrojecimiento y la descamación de la piel. Durante las primeras semanas de tratamiento, la mayoría de los pacientes notarán un aumento repentino de la descamación. Esto no es dañino y, normalmente, desaparecerá en un día o dos si se interrumpe temporalmente el tratamiento.

Si se produce una irritación severa, será necesario discontinuar el uso del producto e instituir una terapia apropiada. Una vez despejada la reacción alérgica, frecuentemente se puede reanudar el tratamiento, pero aplicándolo con menor frecuencia. Estos preparados no se deben usar dentro o cerca del ojo, la boca, los ángulos de la nariz ni de las membranas mucosas. Si se llegara a producir un contacto accidental, se recomienda enjuagar bien con agua.

El peróxido de benzoílo puede causar hinchazón y ampollas en la piel. Si se presenta alguno de estos síntomas, se debe suspender uso.

Tenga cuidado al aplicar el tratamiento en el cuello y otras zonas sensibles.

El contacto con cualquier material de color (incluso cabellos y telas) puede producir un blanqueo o decoloración. Si se llegara a ocurrir una irritación excesiva, será necesario discontinuar el uso del producto.

Otros medicamentos para el tratamiento del acné que contienen los siguientes principios activos pueden aumentar el efecto peeling: resorcinol, ácido silícico, azufre, tretinoína.

Evite la exposición repetida a la luz solar o a la radiación de los rayos UVA.

No utilice Benzac AC Wash 5%:

- Si es alérgico al peróxido de benzoílo o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.

Tenga especial cuidado con Benzac AC Wash 5%:

- No use Benzac AC Wash 5% en menores de 12 años, ya que no existe experiencia suficiente en este grupo de edad.
- Benzac AC Wash 5% es sólo para uso externo, no aplique en los ojos ni membranas mucosas.

Uso de Benzac AC Wash 5% con otros medicamentos

Hable con su médico o farmacéutico si usted está usando o ha usado recientemente algún otro medicamento, incluso aquellos vendidos sin receta médica.

Embarazo y lactancia:

No se dispone de información específica con el uso de Benzac AC Wash 5% en embarazadas y mujeres en período de lactancia. Benzac AC Wash 5% no debiera ser usado en embarazo y lactancia a menos que fuera estrictamente necesario.

Dado que hay muchas drogas que sí son excretadas por esta vía, deberá tenerse cuidado con el Peróxido de Benzoilo cuando se le administra a madres lactantes. El medicamento no debe ser administrado en el pecho de la madre, para evitar transferencia accidental hacia el infante.

Conducción y uso de máquinas:

De acuerdo con la información disponible, el rendimiento relacionado con la conducción y el uso de máquinas no se debería ver afectado durante el tratamiento con peróxido de benzoílo.

Nuevas reacciones adversas:

Al igual que todos los medicamentos, Benzac AC Wash 5% pueden producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Las reacciones adversas resultantes de los ensayos clínicos son todos trastornos cutáneos. Son reversibles si se reduce la frecuencia del tratamiento o se interrumpe totalmente.

Para indicar la frecuencia de la incidencia de los efectos adversos, se utilizan las siguientes categorías:

Muy común ($\geq 1/10$)

Común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco común ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy rara ($< 1/10.000$)

Desconocida (frecuencia no evaluada de acuerdo con los datos disponibles).

Se presentan en la siguiente tabla:

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy común (=1/10)	Piel seca Eritema Exfoliación de la piel (pelado) Sensación de ardor en piel
	Común (=1/100 a < 1/10)	Prurito Dolor de la piel (dolor, Punzada) Irritación de la piel (Dermatitis irritante por contacto)
	Poco común (=1/1.000 a <1/100)	Dermatitis alérgica de contacto

Durante la vigilancia posterior a la comercialización se han comunicado casos de hinchazón de la cara y reacciones alérgicas incluyendo hipersensibilidad en el área de aplicación y anafilaxis (frecuencia desconocida).

Si alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

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.**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto versión P27407-0**

Nueva dosificación:

Cómo usar Benzac AC Wash 5%?

A menos que se prescriba lo contrario, Benzac AC Wash (peróxido de benzoílo), se debería aplicar una o dos veces al día sobre las zonas afectadas de la piel. Humedecer la zona a tratar, aplicar la preparación con las manos y lavar la zona afectada con el gel. El tiempo de contacto con la piel debería ser de 1 a 5 minutos, después enjuagar bien con agua y secar.

Si usa más Benzac AC Wash 5% del que debiera
Benzac AC Wash 5% está indicado solo para tratamiento tópico. Si la medicación se aplica de forma excesiva no se obtendrán mejores o más rápidos resultados y podría desarrollarse una irritación severa. En este evento el tratamiento debe ser discontinuado y se debe instituir una terapia sintomática adecuada.

Si usted olvida usar Benzac AC Wash 5%
Si olvida aplicar Benzac AC Wash 5%, continúe utilizándolo como venía haciéndolo cuando le corresponda la siguiente administración. No duplique la dosis.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al medicamento

Precauciones y advertencias

Qué necesita saber antes de usar Benzac AC Wash 5%?

En la primera aplicación, es posible que note una ligera sensación de quemazón y, transcurridos unos días después de la misma, se producirá cierto enrojecimiento y la descamación de la piel. Durante las primeras semanas de tratamiento, la mayoría de los pacientes notarán un aumento repentino de la descamación. Esto no es dañino y, normalmente, desaparecerá en un día o dos si se interrumpe temporalmente el tratamiento. Si se produce una irritación severa, será necesario discontinuar el uso del producto e instituir una terapia apropiada. Una vez despejada la reacción alérgica, frecuentemente se puede reanudar el tratamiento, pero aplicándolo con menor frecuencia. Estos preparados no se deben usar dentro o cerca del ojo, la boca, los ángulos de la nariz ni de las membranas mucosas. Si se llegara a producir un contacto accidental, se recomienda enjuagar bien con agua.

El peróxido de benzoílo puede causar hinchazón y ampollas en la piel. Si se presenta alguno de estos síntomas, se debe suspender uso.

Tenga cuidado al aplicar el tratamiento en el cuello y otras zonas sensibles.

El contacto con cualquier material de color (incluso cabellos y telas) puede producir un blanqueo o decoloración. Si se llegara a ocurrir una irritación excesiva, será necesario discontinuar el uso del producto.

Otros medicamentos para el tratamiento del acné que contienen los siguientes principios activos pueden aumentar el efecto peeling: resorcinol, ácido silícico, azufre, tretinoína.

Evite la exposición repetida a la luz solar o a la radiación de los rayos UVA.

No utilice Benzac AC Wash 5%:

- Si es alérgico al peróxido de benzoílo o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.

Tenga especial cuidado con Benzac AC Wash 5%:

- No use Benzac AC Wash 5% en menores de 12 años, ya que no existe experiencia suficiente en este grupo de edad.
- Benzac AC Wash 5% es sólo para uso externo, no aplique en los ojos ni membranas mucosas.

Uso de Benzac AC Wash 5% con otros medicamentos

Hable con su médico o farmacéutico si usted está usando o ha usado recientemente algún otro medicamento, incluso aquellos vendidos sin receta médica.

Embarazo y lactancia:

No se dispone de información específica con el uso de Benzac AC Wash 5% en embarazadas y mujeres en período de lactancia. Benzac AC Wash 5% no debiera ser usado en embarazo y lactancia a menos que fuera estrictamente necesario.

Dado que hay muchas drogas que sí son excretadas por esta vía, deberá tenerse cuidado con el Peróxido de Benzoílo cuando se le administra a madres lactantes. El medicamento no debe ser administrado en el pecho de la madre, para evitar transferencia accidental hacia el infante.

Conducción y uso de máquinas:

De acuerdo con la información disponible, el rendimiento relacionado con la conducción y el uso de máquinas no se debería ver afectado durante el tratamiento con peróxido de benzoílo.

Nuevas reacciones adversas:

Al igual que todos los medicamentos, Benzac AC Wash 5% pueden producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Las reacciones adversas resultantes de los ensayos clínicos son todos trastornos cutáneos. Son reversibles si se reduce la frecuencia del tratamiento o se interrumpe totalmente.

Para indicar la frecuencia de la incidencia de los efectos adversos, se utilizan las siguientes categorías:

Muy común ($\geq 1/10$)

Común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco común ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy rara ($< 1/10.000$)

Desconocida (frecuencia no evaluada de acuerdo con los datos disponibles).

Se presentan en la siguiente tabla:

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy común ($\geq 1/10$)	Piel seca Eritema Exfoliación de la piel (pelado) Sensación de ardor en piel
	Común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Prurito Dolor de la piel (dolor, Punzada) Irritación de la piel (Dermatitis irritante por contacto)
	Poco común ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Dermatitis alérgica de contacto

Durante la vigilancia posterior a la comercialización se han comunicado casos de hinchazón de la cara y reacciones alérgicas incluyendo hipersensibilidad en el área de aplicación y anafilaxis (frecuencia desconocida).

Si alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Adicionalmente, la Sala considera que la información para prescribir debe allegarse en español ya que se encuentra en ingles.

3.1.9.5 ORACEA CAPSULAS DE LIBERACION MODIFICADA

Expediente : 20067176
Radicado : 2017132949
Fecha : 14/09/2017
Interesado : Galderma de Colombia S.A

Composición: Cada cápsula de liberación modificada contiene 40mg de Doxiciclina monohidrato 41,62 mg equivalente a Doxiciclina Base

Forma farmacéutica: capsula

Indicaciones: Reducir las lesiones papulopustulosas en pacientes adultos con rosácea.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones: en caso de presentar alergia al principio activo de oracea, o alergias a cualquier principio activo conocido como tetraciclina, incluyendo la doxiciclina y la minociclina. O en caso de presentar alergia a cualquiera de los componentes de oracea. O en caso de embarazo o durante la lactancia. Bajos niveles de tetraciclina se liberan en la leche materna. O en niños menores a ocho años. O en caso de sufrir de miastenia gravis (enfermedad crónica que puede causar debilidad muscular). O la oracea no debe ser utilizada para tratar infecciones. Precauciones: antes de utilizar oracea hable con su médico o farmacéuta: o en caso de presentar alergias a cualquiera de los componentes de oracea. O en caso de estar embarazada, si está planeado quedar embarazada o durante el periodo de lactancia. O en caso de haber sido diagnosticado con miastenia gravis (enfermedad crónica que puede causar debilidad muscular). O en caso de presentarse dificultad para tragar, o condiciones médicas como el estrechamiento u obstrucción del esófago (conducto entre la boca y el estómago). O en caso de presentar enfermedades del hígado o de los riñones. O en caso de sufrir o haber sufrido recientemente de una infección de candida o fúngica en la boca o vagina. O en caso de estar tomando otros medicamentos recetados, u otros medicamentos, incluyendo medicamentos sin receta médica, tales como vitaminas o suplementos minerales. O en caso de haberse sometido a una gastrectomía o un bypass gástrico. advertencias: en caso de exposición al sol o luz solar artificial (tal como una cámara de bronceo). Oracea puede aumentar la gravedad de las quemaduras solares. Evite la luz solar o la exposición a la luz artificial uv. Utilice un buen protector solar (spf 15 o mayor) y utilice ropa

protectora, tal como sombrero o gafas de sol. "tratamiento de no más de 16 semanas"

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 reacciones adversas.
- Inserto versión P25516
- Información para prescribir versión P25516

Nueva dosificación:

Posología y forma de administración:

La dosis diaria es de 40 mg (1 cápsula). La cápsula debe tomarse por la mañana con el estómago vacío, preferiblemente al menos una hora antes o dos horas después de la comida, con cantidades adecuadas de agua para reducir el riesgo de irritación y ulceración esofágica.

Insuficiencia renal

Los estudios no han demostrado diferencias significativas en la vida media sérica de la doxiciclina en pacientes con normal y deterioro severo de la función renal. La hemodiálisis no altera la vida media sérica de la doxiciclina.

Deterioro hepático

No se ha evaluado la seguridad en pacientes con insuficiencia hepática

Niños y adolescentes

Doxiciclina está indicado sólo para pacientes adultos.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la sustancia activa, a otras tetraciclinas o a alguno de los excipientes.
- En caso de presentar alergia al principio activo de Oracea, o alergias a cualquier principio activo conocido como tetraciclina, incluyendo la doxiciclina y la minociclina.

En caso de presentar alergia a cualquiera de los componentes de Oracea

- En caso de embarazo o durante la lactancia. Bajos niveles de tetraciclina se liberan en la leche materna.
- En niños menores a ocho años.
- En caso de sufrir de miastenia gravis (enfermedad crónica que puede causar debilidad muscular).
- Oracea no debe ser utilizada para tratar infecciones.

Precauciones:

Antes de utilizar Oracea hable con su médico o farmacéuta:

- En caso de presentar alergias a cualquiera de los componentes de oracea.
- En caso de estar embarazada, si está planeado quedar embarazada o durante el periodo de lactancia.
- En caso de haber sido diagnosticado con miastenia gravis (enfermedad crónica que puede causar debilidad muscular).
- En caso de presentarse dificultad para tragar, o condiciones médicas como el estrechamiento u obstrucción del esófago (conducto entre la boca y el estómago).
- En caso de presentar enfermedades del hígado o de los riñones.
- En caso de sufrir o haber sufrido recientemente de una infección de candida o fúngica en la boca o vagina.
- En caso de estar tomando otros medicamentos recetados, u otros medicamentos, incluyendo medicamentos sin receta médica, tales como vitaminas o suplementos minerales.
- En caso de haberse sometido a una gastrectomía o un bypass gástrico.

Advertencias: En caso de exposición al sol o luz solar artificial (tal como una cámara de bronceo). Oracea puede aumentar la gravedad de las quemaduras solares. Evite la luz solar o la exposición a la luz artificial UV. Utilice un buen protector solar (SPF 15 o mayor) y utilice ropa protectora, tal como sombrero o gafas de sol.

Nuevas reacciones adversas:

En los ensayos pivotaes controlados con placebo de Oracea en la rosácea, se trato a 269 pacientes con Oracea 40mg una vez al día, y a 268 pacientes con placebo durante 16 semanas. En general, se produjeron reacciones gastrointestinales adversas en una proporción mayor de pacientes tratados con Oracea (13,4%) que con placebo (8,6%). Las reacciones adversas registradas con más frecuencia en los pacientes tratados con Oracea, esto es, las que tuvieron lugar con una frecuencia $\geq 3\%$ y con una frecuencia de al menos un 1% mas elevada que con placebo, fueron nasofaringitis, diarrea e hipertensión.

La tabla enumera las reacciones adversas que se notificaron con Oracea en los ensayos clínicos pivotaes, esto es, las reacciones adversas para las cuales la

frecuencia fue mayor con Oracea que con placebo (en $\geq 1\%$). Las reacciones adversas notificadas con antibióticos de la familia de las tetraciclinas se enumeran después de la tabla. Las categorías de frecuencia utilizadas son:

Frecuentes: $\geq 1/100$ a $<1/10$

Poco frecuentes: $\geq 1/1.000$ a $<1/100$

Raras: $\geq 1/10.100$ a $<1/1.000$

Muy raras: $<1/10.000$

Desconocidas No puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Clasificación Órganos y Sistemas MedDRA	Frecuencia	Reacción Adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Nasofaringitis Sinusitis Infección por hongos
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Ansiedad
Trastornos del Sistema nervioso	Frecuente Desconocida*	Cefalea sinusal Hipertensión intracraneal benigna Dolor de cabeza
Trastornos vasculares	Frecuente	Hipertensión
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Diarrea Dolor en la zona superior del abdomen Boca seca
Trastornos musculo – esqueléticos, óseos y del tejido conectivo	Frecuente	Dolor de espalda
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	Dolor
Exploraciones complementarias	Frecuente	ASAT (aspartato aminotransferasa) elevada Presión arterial elevada LDH en sangre (lactato deshidrogenada) elevada

		Glucosa en sangre elevada.
--	--	----------------------------

* Hipertensión intracraneal benigna y Dolor de cabeza (frecuencia desconocida) fue reportada durante vigilancia post-comercialización.

Sobredosis

En casos de sobredosis significativa, la terapia con doxiciclina debe ser interrumpida inmediatamente y deben tomarse medidas sintomáticas en caso necesario.

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**
- **Modificación de reacciones adversas.**
- **Inserto versión P25516**
- **Información para prescribir versión P25516**

Nueva dosificación:

Posología y forma de administración:

La dosis diaria es de 40 mg (1 cápsula). La cápsula debe tomarse por la mañana con el estómago vacío, preferiblemente al menos una hora antes o dos horas después de la comida, con cantidades adecuadas de agua para reducir el riesgo de irritación y ulceración esofágica.

Insuficiencia renal

Los estudios no han demostrado diferencias significativas en la vida media sérica de la doxiciclina en pacientes con normal y deterioro severo de la función renal.

La hemodiálisis no altera la vida media sérica de la doxiciclina.

Deterioro hepático

No se ha evaluado la seguridad en pacientes con insuficiencia hepática

Niños y adolescentes

Doxiciclina está indicado sólo para pacientes adultos.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la sustancia activa, a otras tetraciclinas o a alguno de los excipientes.
- En caso de presentar alergia al principio activo de Oracea, o alergias a cualquier principio activo conocido como tetraciclina, incluyendo la doxiciclina y la minociclina.
- En caso de presentar alergia a cualquiera de los componentes de Oracea.
- En caso de embarazo o durante la lactancia. Bajos niveles de tetraciclina se liberan en la leche materna.
- En niños menores a ocho años.
- En caso de sufrir de miastenia gravis (enfermedad crónica que puede causar debilidad muscular).
- Oracea no debe ser utilizada para tratar infecciones.

Precauciones:

Antes de utilizar Oracea hable con su médico o farmacéuta:

- En caso de presentar alergias a cualquiera de los componentes de oracea.
- En caso de estar embarazada, si está planeado quedar embarazada o durante el periodo de lactancia.
- En caso de haber sido diagnosticado con miastenia gravis (enfermedad crónica que puede causar debilidad muscular).
- En caso de presentarse dificultad para tragar, o condiciones médicas como el estrechamiento u obstrucción del esófago (conducto entre la boca y el estómago).
- En caso de presentar enfermedades del hígado o de los riñones.
- En caso de sufrir o haber sufrido recientemente de una infección de candida o fúngica en la boca o vagina.
- En caso de estar tomando otros medicamentos recetados, u otros medicamentos, incluyendo medicamentos sin receta médica, tales como vitaminas o suplementos minerales.
- En caso de haberse sometido a una gastrectomía o un bypass gástrico.

Advertencias: En caso de exposición al sol o luz solar artificial (tal como una cámara de bronceo). Oracea puede aumentar la gravedad de las quemaduras solares. Evite la luz solar o la exposición a la luz artificial UV. Utilice un buen protector solar (SPF 15 o mayor) y utilice ropa protectora, tal como sombrero o gafas de sol.

Nuevas reacciones adversas:

En los ensayos pivotaes controlados con placebo de Oracea en la rosácea, se trato a 269 pacientes con Oracea 40mg una vez al día, y a 268 pacientes con placebo durante 16 semanas. En general, se produjeron reacciones gastrointestinales adversas en una proporción mayor de pacientes tratados con Oracea (13,4%) que con placebo (8,6%). Las reacciones adversas registradas con más frecuencia en los pacientes tratados con Oracea, esto es, las que tuvieron lugar con una frecuencia $\geq 3\%$ y con una frecuencia de al menos un 1% mas elevada que con placebo, fueron nasofaringitis, diarrea e hipertensión.

La tabla enumera las reacciones adversas que se notificaron con Oracea en los ensayos clínicos pivotaes, esto es, las reacciones adversas para las cuales la frecuencia fue mayor con Oracea que con placebo (en $\geq 1\%$). Las reacciones adversas notificadas con antibióticos de la familia de las tetraciclinas se enumeran después de la tabla. Las categorías de frecuencia utilizadas son:

Frecuentes: $\geq 1/100$ a $<1/10$

Poco frecuentes: $\geq 1/1.000$ a $<1/100$

Raras: $\geq 1/10.100$ a $<1/1.000$

Muy raras: $<1/10.000$

Desconocidas No puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Clasificación Órganos y Sistemas MedDRA	Frecuencia	Reacción Adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Nasofaringitis Sinusitis Infección por hongos
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Ansiedad
Trastornos del Sistema nervioso	Frecuente Desconocida*	Cefalea sinusal Hipertensión intracraneal benigna Dolor de cabeza
Trastornos vasculares	Frecuente	Hipertensión
Trastornos	Frecuente	Diarrea

gastrointestinales	e	Dolor en la zona superior del abdomen Boca seca
Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conectivo	Frecuente	Dolor de espalda
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	Dolor
Exploraciones complementarias	Frecuente	ASAT (aspartato aminotransferasa) elevada Presión arterial elevada LDH en sangre (lactato deshidrogenada) elevada Glucosa en sangre elevada.

* Hipertensión intracraneal benigna y Dolor de cabeza (frecuencia desconocida) fue reportada durante vigilancia post-comercialización.

Sobredosis

En casos de sobredosis significativa, la terapia con doxiciclina debe ser interrumpida inmediatamente y deben tomarse medidas sintomáticas en caso necesario.

3.1.9.6 SINALGEN® TABLETAS 5/325
SINALGEN FORTE® 7,5/325 TABLETAS
SINALGEN MAX® 10/325 TABLETAS

Expediente : 20061322 / 20131730 / 20113430
Radicado : 2017132964 / 2017132967 / 2017132969
Fecha : 14/09/2017
Interesado : Grünenthal Colombiana S.A.

Composición:

Cada tableta contiene 5mg de Hidrocodona Bitartrato + 325mg de Acetaminofén
Cada tableta contiene 7,5mg de Hidrocodona Bitartrato + 325mg de Acetaminofén
Cada tableta contiene 10mg de Hidrocodona Bitartrato + 325mg de Acetaminofén

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén se indican para el alivio de dolor moderado hasta moderadamente severo.

Contraindicaciones: Este producto no deberá administrarse en pacientes con hipersensibilidad previa a la hidrocodona o acetaminofén. Los pacientes que conocen como hipersensibles a otros opioides pueden exhibir sensibilidad cruzada a la hidrocodona.

Precauciones: general. Pacientes de riesgo especial. Como con cualquier agente analgésico narcótico, las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén deberían utilizarse con precaución en ancianos o pacientes debilitados y aquellos con impedimento severo de la función hepática o renal, hipotiroidismo, enfermedad de addison, hipertrofia prostática o constricción uretral. Debe seguirse las precauciones recomendadas y la posibilidad de depresión respiratoria debe tenerse presente. Reflejo de la tos. - hidrocodona suprime el reflejo de la tos; como con todos los narcóticos, debería tenerse precaución cuando las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén se utilicen en postoperatorios y en pacientes con enfermedad pulmonar.

Información para pacientes / cuidadores. O no tome tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén usp si usted es alérgico a cualquiera de sus ingredientes. O si desarrolla signos de alergia tales como sarpullido o dificultad para respirar suspenda la toma de tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén usp y acuda de manera inmediata al médico tratante. No tome más de 4000 miligramos de acetaminofén por día. Llame a su médico si tomó más de la dosis recomendada. Hidrocodona, como todos los narcóticos, puede impedir la capacidad mental y/o físicas requeridas para el desempeño de tareas.

potencialmente peligrosas tales como conducir un auto u operar máquinas; se debe advertir a los pacientes en caso de realizar alguna de estas actividades.

El consumo de alcohol y otros depresores del SNC pueden producir una depresión del SNC adictiva, cuando se combinan con este producto, por lo cual debe evitarse la combinación de estas sustancias. Hidrocodona puede generar hábito. Los pacientes deberían tomar el medicamento solamente por el período prescrito, en las cantidades prescritas, y no de forma más frecuente a la ordenada.

Ensayos de laboratorio.- en pacientes con enfermedad renal o hepática severa, los efectos de la terapia deben monitorearse con pruebas en serie de control de la función renal y/o hepática.

Interacciones con medicamentos. - los pacientes que reciben otros analgésicos narcóticos, antihistamínicos, anti psicóticos, agentes ansiolíticos u otros depresores del SNC (incluyendo alcohol) de forma concomitante con las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén pueden exhibir una depresión del SNC adictiva. Cuando se contempla terapia combinada, la dosis de uno o ambos agentes deben reducirse. El uso de inhibidores de la MAO o antidepresivos tricíclicos con preparaciones de hidrocodona puede incrementar el efecto del antidepresivo o de la hidrocodona. Interacciones medicamento / ensayo de laboratorio - acetaminofén puede producir resultados de ensayos falsos positivos para el ácido 5-hidroxiindolacético urinario.

Carcinogénesis, mutagénesis, impedimento de la fertilidad - no se ha llevado a cabo ningún estudio adecuado en animales para determinar si la hidrocodona o el acetaminofén tienen potencial algún potencial para carcinogénesis, mutagénesis, o impedimento de la fertilidad.

Embarazo. Efectos teratogénicos. Embarazo categoría C - no hay ningún estudio adecuado y bien controlado en mujeres embarazadas. Las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén, deben utilizarse durante el embarazo solamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto. Efectos no teratogénicos. - bebés que nacieron de madres que habían tomado opioides regularmente antes del parto serán físicamente dependientes. Los signos de abstinencia incluyen irritabilidad y llanto excesivo, temblores, reflejos hiperactivos, tasa respiratoria incrementada, heces incrementadas, estornudos, bostezos, vómito y fiebre. La intensidad del síndrome no siempre se correlaciona con la duración del uso o dosis de opioide materno. No hay un consenso sobre el mejor método de manejo de la abstinencia. Trabajo de parto y parto. - como con todos los narcóticos, la administración de este producto a la madre poco antes del parto puede resultar en algún grado de depresión respiratoria en el neonato, especialmente si se utilizan dosis altas. Madres lactantes. - acetaminofén se

excreta en la leche materna en pequeñas cantidades, pero el significado de sus efectos sobre los infantes lactantes no es conocido. No se conoce si la hidrocodona se excreta en la leche humana. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche humana y debido al potencial de graves reacciones adversas en los infantes lactantes a partir de hidrocodona y acetaminofén, debería tomarse una decisión con respecto a discontinuar la lactancia o discontinuar el medicamento, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

Uso pediátrico. - la seguridad y efectividad en la población pediátrica no se ha establecido. Uso geriátrico. - estudios clínicos de las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén no incluyeron suficientes sujetos con edad de 65 y mayores para determinar si responden de forma diferente a los sujetos más jóvenes. Otra experiencia clínica reportada no identificó diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y más jóvenes. En general, la selección de dosis para un paciente anciano debería ser cautelosa, usualmente comenzando en el extremo bajo del rango de dosificación, reflejando la mayor frecuencia de función hepática, renal o cardíaca disminuida, y de enfermedad concomitante u otra terapia con medicamentos. Se conoce que la hidrocodona y los principales metabolitos del acetaminofén se excretan sustancialmente por el riñón. Así que el riesgo de reacciones tóxicas puede ser mayor en pacientes con función renal impedida debido a la acumulación del compuesto original y/o sus metabolitos en el plasma. Debido a que es más probable que los pacientes ancianos presenten función renal disminuida, debería tenerse cuidado en la selección de dosis y sería útil monitorear la función renal. Hidrocodona puede causar confusión y sobre sedación en los ancianos; en los pacientes ancianos generalmente debería iniciarse con dosis bajas de tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén con monitorización continua.

Advertencias: hepato toxicidad - acetaminofén se ha asociado con casos de falla hepática aguda, algunas veces resultando en trasplante de hígado y muerte. La mayoría de los casos de daño hepático se asocian con el uso de acetaminofén en dosis que exceden los 4000 mg por día, y frecuentemente involucran más de un producto que contiene acetaminofén. La ingesta excesiva de acetaminofén puede ser intencional para auto infligirse daño o no intencional a medida que los pacientes intentan obtener mayor alivio del dolor o sin conocimiento toman otros productos que contienen acetaminofén. El riesgo de falla hepática aguda es mayor en individuos con enfermedad hepática subyacente y en individuos que ingieren alcohol mientras toman acetaminofén. Instruya a los pacientes a buscar acetaminofén o apap en las etiquetas de los empaques y no utilizar más de un producto que contenga acetaminofén. Indique a los pacientes buscar atención médica inmediatamente después de la ingesta de más de 4000 mg de acetaminofén por día, aún si se sienten bien. Hipersensibilidad / anafilaxis. - se han presentado informes post mercadeo de hipersensibilidad y anafilaxis asociados con el uso de acetaminofén. Señales críticas incluyen inflamación de la

cara, boca y garganta, dificultad respiratoria, urticaria, rash, prurito y vómito. Los reportes de anafilaxis potencialmente fatal que requiere atención médica de emergencia son poco frecuentes. Se debe indicar al paciente que las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén usp deberán ser inmediatamente suspendidas y deberá buscar cuidado médico si experimenta alguno de estos síntomas. No prescriba tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén usp a pacientes con alergia al acetaminofén. Depresión respiratoria. - la ingesta de dosis altas o pacientes sensibles, la hidrocodona puede producir depresión respiratoria relacionada con la dosis por la acción directa sobre el tallo cerebral centro respiratorio del cuerpo. La hidrocodona también puede afectar el centro que controla el ritmo respiratorio, y puede producir respiración irregular y periódica. Lesión craneana y aumento de la presión intracraneal. Los efectos depresores respiratorios de los narcóticos y su capacidad para elevar la presión del fluido cerebroespinal pueden aumentarse marcadamente en presencia del daño craneano, otras lesiones intracraneales o un incremento preexistente en la presión intracraneal. Adicionalmente, los narcóticos producen reacciones adversas que pueden enmascarar el curso clínico de pacientes con daños craneanos. Condiciones abdominales agudas. - la administración de narcóticos puede enmascarar el diagnóstico o curso clínico de pacientes con condiciones abdominales agudas. Mal uso, abuso y desviación de opioides. - las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén contienen hidrocodona, un agonista opioide, que se clasifica como una sustancia controlada en la lista iii. Los agonistas opioides tienen el potencial de abuso y son buscados por toxicómanos, además las personas con enfermedades adictivas, están sujetos a desviación. Las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén se pueden abusar de una manera similar a otros agonistas opioides, de forma legal o ilícita. Esto debería considerarse al prescribir o dispensar las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén en situaciones en las cuales el médico o el farmacéutico estén preocupados por el aumento del uso indebido, abuso o desviación. Acta 36/2013, numeral 3.1.6.1 y acta 48/2013, numeral 3.12.19.

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.
- Inserto versión 3.0 de 31/08/2017
- Informaión para prescribir versión 3.0 de 31/08/2017

Nueva dosificación:

Dosificación y administración

Instrucciones importantes de dosificación y administración

La dosificación deberá ajustarse de acuerdo a la severidad del dolor y la respuesta del paciente. Sin embargo, debería tenerse presente que la tolerancia a la hidrocodona puede desarrollarse con el uso continuado y que la incidencia de efectos adversos está relacionada con la dosis.

Utilice la dosis efectiva más baja para la duración más corta de acuerdo con las metas individuales del tratamiento del paciente. En pacientes que no hayan recibido previamente un opioide se recomienda iniciar con la presentación de 5mg de Hidrocodona.

Inicie el esquema de dosificación para cada paciente de forma individual, teniendo en cuenta la gravedad del dolor, la respuesta del paciente, la experiencia anterior con tratamiento analgésico y los factores de riesgo de adicción, abuso y uso indebido.

Monitoree a los pacientes de manera rigurosa para detectar depresión respiratoria, especialmente dentro de las primeras 24 a 72 horas de iniciar el tratamiento y después de los aumentos de la dosis con tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén y ajuste la dosis en consecuencia.

Dosis inicial

Inicio del tratamiento con tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén en adultos

Concentración del producto	Dosificación usual para adultos según sea necesario para el dolor	La dosificación total en 24 horas no debería exceder
5 mg / 325 mg	Una tableta cada cuatro a seis horas	8 tabletas
7,5 mg / 325 mg	Una tableta cada cuatro a seis horas	8 tabletas
10 mg / 325 mg	Una tableta cada cuatro a seis horas	6 tabletas

La decisión de que presentación escoger dependerá de la decisión del clínico y la dosis requerida por cada paciente.

Conversión de otros opiáceos a las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén

Hay variabilidad entre pacientes en la potencia de los fármacos opiáceos y en las formulaciones de opiáceos. Por lo tanto, se recomienda un enfoque conservador al

determinar la dosis diaria total de tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén. Es más seguro subestimar la dosis de las tabletas bitartrato de hidrocodona y acetaminofén de 24 horas en un paciente que sobreestimarla y tener que manejar una reacción adversa debido a una sobredosis.

Titulación de la dosis y mantenimiento de la terapia

Titule individualmente las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén a una dosis que proporcione una analgesia adecuada y minimice las reacciones adversas. Reevalúe continuamente a los pacientes que reciben tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén para evaluar el mantenimiento del control del dolor y la incidencia relativa de reacciones adversas, así como el seguimiento del desarrollo de adicciones, abuso o uso indebido. La comunicación frecuente entre el prescriptor, los demás miembros del equipo de atención médica, el paciente y el cuidador o la familia es importante durante los períodos de cambios en los requerimientos analgésicos, incluyendo la titulación inicial.

Si el nivel de dolor aumenta después de la estabilización de la dosis, intente identificar la fuente de aumento del dolor antes de incrementar la dosis de tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén. Si se observan reacciones adversas inaceptables relacionadas con los opiáceos, considere la posibilidad de reducir la dosis o de cambiar el medicamento. Ajuste la dosificación para obtener un equilibrio adecuado entre el tratamiento del dolor y las reacciones adversas relacionadas con los opiáceos.

Descontinuación de las tabletas de bitartrato de hidrocodona y de acetaminofén

Cuando un paciente que ha estado tomando tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén regularmente y que puede ser físicamente dependiente ya no requiere terapia con tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén, disminuya gradualmente la dosis de 25 % a 50 % cada 2 a 4 días, mientras realiza seguimiento cuidadoso a los signos y síntomas de abstinencia. Si el paciente desarrolla estos signos o síntomas, eleve la dosis al nivel anterior y disminuya más lentamente, ya sea aumentando el intervalo entre disminuciones, disminuyendo la cantidad de cambio en la dosis o ambos. No suspenda de manera repentina las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén en un paciente físicamente dependiente.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén se contraindican en **pacientes con las siguientes condiciones:**

- Depresión respiratoria clínicamente significativa
- Asma bronquial aguda o grave en un escenario sin supervisión o en ausencia de un equipo de resucitación
- Obstrucción gastrointestinal conocida o sospechada, incluido íleo paralítico
- Hipersensibilidad a la hidrocodona o al acetaminofén (por ejemplo, anafilaxia). Los pacientes que se conocen como hipersensibles a otros opioides pueden exhibir sensibilidad cruzada a la Hidrocodona

Advertencias

Adicción, abuso y uso indebido

Las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén contienen hidrocodona, una sustancia controlada dentro del listado de sustancias fiscalizadas en Colombia. Como opiáceo, las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén exponen a los usuarios a los riesgos de adicción, abuso y uso indebido.

Aunque el riesgo de adicción para cualquier individuo es desconocido, este puede ocurrir en pacientes adecuadamente prescritos con tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén. La adicción puede ocurrir a dosis recomendadas y cuando se abusa o se hace un uso indebido del medicamento.

Evalúe el riesgo de cada paciente a la adicción a los opiáceos, abuso o uso indebido antes de prescribir tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén, y monitoree todos los pacientes que reciben tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén para detectar señales de estos comportamientos y condiciones. Los riesgos aumentan en pacientes con antecedentes personales o familiares de abuso de sustancias (incluyendo abuso o adicción a drogas o alcohol) o enfermedad mental (por ejemplo, depresión mayor). Sin embargo, el potencial de estos riesgos no debe impedir el manejo adecuado del dolor en ningún paciente. Los pacientes con mayor riesgo pueden ser prescritos con opiáceos como las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén, pero el uso en estos pacientes requiere un asesoramiento intensivo sobre los riesgos y el uso adecuado de las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén junto con un seguimiento intensivo en cuanto a signos de adicción, abuso y uso indebido.

Los opiáceos son buscados por toxicómanos y personas con trastornos de adicción y están sujetos a desviación criminal. Tenga en cuenta estos riesgos cuando prescriba o dispense tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén. Las estrategias para reducir estos riesgos incluyen la prescripción del medicamento en la cantidad más pequeña necesaria y el asesoramiento al paciente sobre la eliminación adecuada del medicamento no utilizado.

Depresión respiratoria potencialmente mortal

Se ha informado depresión respiratoria seria, potencialmente mortal o fatal con el uso de opiáceos, incluso cuando se usan según las recomendaciones. La

depresión respiratoria, si no se reconoce y trata de inmediato, puede provocar un paro respiratorio y la muerte. El manejo de la depresión respiratoria puede incluir observación rigurosa, medidas de apoyo y uso de antagonistas de opiáceos, dependiendo del estado clínico del paciente. La retención de dióxido de carbono (CO₂) de la depresión respiratoria inducida por opiáceos puede exacerbar los efectos sedantes de los opiáceos.

Si bien puede ocurrir depresión respiratoria seria, potencialmente mortal o fatal en cualquier momento durante el uso de tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén, el riesgo es mayor durante el inicio de la terapia o después de un aumento de la dosis. Monitoree a los pacientes de cerca para detectar depresión respiratoria, especialmente en las primeras 24 a 72 horas de iniciar la terapia y después de los aumentos de dosis de tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén.

Para reducir el riesgo de depresión respiratoria, es esencial una apropiada dosificación y titulación de las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén. La sobrevaloración de la posología de las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén en la transferencia de pacientes de otro producto opiáceo puede dar como resultado una sobredosis mortal.

La ingesta accidental de tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén, especialmente por niños, puede resultar en depresión respiratoria y muerte debido a una sobredosis de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén.

Síndrome de abstinencia de opiáceos en neonatos

El uso prolongado de tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén durante el embarazo puede resultar en abstinencia en el recién nacido. El síndrome de abstinencia de opiáceos en neonatos, a diferencia del síndrome de abstinencia de opiáceos en adultos, puede ser potencialmente mortal si no se reconoce y trata, y requiere tratamiento según protocolos desarrollados por expertos en neonatología. Observe a los recién nacidos para detectar signos de síndrome de abstinencia de opiáceos en neonatos y maneje en consecuencia. Informe a las mujeres embarazadas que usan opiáceos durante un período prolongado del riesgo de síndrome de abstinencia de opiáceos en neonatos y asegúrese de que el tratamiento adecuado estará disponible.

Riesgos del uso concomitante o suspensión de los inhibidores e inductores del citocromo P450 3A4.

El uso concomitante de las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén con un inhibidor del CYP3A4, como antibióticos macrólidos (por ejemplo, eritromicina), agentes antimicóticos azólicos (por ejemplo, quetoconazol) e

inhibidores de proteasa (por ejemplo, ritonavir), puede aumentar las concentraciones plasmáticas de las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén y prolongar las reacciones adversas a los opiáceos, lo que puede causar depresión respiratoria potencialmente fatal, particularmente cuando se añade un inhibidor después de que se haya alcanzado una dosis estable de las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén. Asimismo, la suspensión de un inductor del CYP3A4, como la rifampicina, la carbamacepina y la fentoina, en pacientes tratados con tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén puede aumentar las concentraciones plasmáticas de la hidrocodona y prolongar las reacciones adversas a los opiáceos. Cuando se añadan inhibidores del CYP3A4 o se interrumpan inductores del CYP3A4 en pacientes tratados con tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén, se debe hacer seguimiento a los pacientes a intervalos frecuentes y considerar la reducción de la dosis de las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén hasta que se alcancen los efectos estables del medicamento en cuanto a eficacia y tolerabilidad.

El uso concomitante de las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén con inductores del CYP3A4 o la suspensión de un inhibidor del CYP3A4 podría disminuir las concentraciones plasmáticas de hidrocodona, disminuir la eficacia del opiáceo o, posiblemente, conducir a un síndrome de abstinencia en un paciente que había desarrollado dependencia física a hidrocodona. Cuando se utilicen las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén con inductores del CYP3A4 o se suspendan los inhibidores del CYP3A4, haga seguimiento a los pacientes a intervalos frecuentes y considere aumentar la dosis de opiáceos si es necesario para mantener una analgesia adecuada o si se presentan síntomas de abstinencia de opiáceos.

Riesgos de uso concomitante con benzodiacepinas u otros depresores del SNC

La sedación profunda, depresión respiratoria, coma y muerte pueden resultar del uso concomitante de tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén con benzodiacepinas u otros depresores del SNC (por ejemplo, sedantes/hipnóticos no benzodiacepínicos, ansiolíticos, tranquilizantes, relajantes musculares, anestésicos generales, antipsicóticos, otros opiáceos, alcohol). Debido a estos riesgos, reserve la prescripción concomitante de estos medicamentos para uso en pacientes para los cuales las opciones alternativas de tratamiento son inadecuadas.

Estudios observacionales han demostrado que el uso concomitante de analgésicos opiáceos y benzodiacepinas aumenta el riesgo de mortalidad relacionada con el medicamento en comparación con el uso de analgésicos opiáceos solos. Debido a propiedades farmacológicas similares, es razonable esperar un riesgo similar con el uso concomitante de otros medicamentos depresores del SNC con analgésicos opiáceos.

Si se decide prescribir una benzodiacepina u otro depresor del SNC de forma concomitante con un analgésico opiáceo, prescriba las dosis efectivas más bajas y duraciones mínimas de uso concomitante. En pacientes que ya reciben un analgésico opiáceo, prescriba una dosis inicial más baja de la benzodiacepina u otro depresor del SNC que lo indicado en la ausencia de un opiáceo, y ajuste la dosis con base en la respuesta clínica. Si se inicia un analgésico opiáceo en un paciente que ya está tomando una benzodiacepina o de otro depresor del SNC, prescriba una dosis inicial más baja del analgésico opiáceo y ajuste la dosis con base en la respuesta clínica. Haga seguimiento de cerca a los pacientes detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación.

Asesore a los pacientes y a los cuidadores sobre los riesgos de depresión respiratoria y sedación cuando se utilizan las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén con benzodiacepinas u otros depresores del SNC (incluyendo alcohol y drogas ilícitas). Aconseje a los pacientes que no conduzcan ni operen maquinaria pesada hasta que se hayan determinado los efectos del uso concomitante de la benzodiacepina u otro depresor del SNC. Evalúe a los pacientes para detectar riesgos de trastornos por uso de sustancias, incluyendo el abuso y el uso indebido de opiáceos, y adviértales del riesgo de sobredosis y muerte asociadas con el uso de depresores del SNC adicionales, incluyendo el alcohol y las drogas ilícitas.

Depresión respiratoria potencialmente mortal en pacientes con enfermedad pulmonar crónica o en pacientes ancianos, caquéticos o debilitados

El uso de tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén está contraindicado en pacientes con asma bronquial aguda o severa en un entorno sin seguimiento monitoreo o en ausencia de equipo de reanimación.

Pacientes con enfermedad pulmonar crónica: los pacientes tratados con tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén que presentan enfermedad pulmonar obstructiva crónica significativa o cor pulmonale, y aquellos con una reserva respiratoria substancialmente disminuida, hipoxia, hipercapnia o depresión respiratoria preexistente tienen mayor riesgo de disminución del impulso respiratorio, incluso a las dosis recomendadas de tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén.

Pacientes ancianos, caquéticos o debilitados: es más probable que ocurra depresión respiratoria potencialmente mortal en pacientes ancianos, caquéticos o debilitados, ya que pueden tener una farmacocinética alterada o una depuración alterada en comparación con pacientes más jóvenes y sanos.

Supervise a estos pacientes de cerca, particularmente al iniciar y titular la dosis de las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén y cuando estas se

administren concomitantemente con otros medicamentos que depriman la respiración. Alternativamente, considere el uso de analgésicos no opiáceos en estos pacientes.

Insuficiencia suprarrenal

Se han reportado casos de insuficiencia suprarrenal con el uso de opiáceos, usualmente después de un mes de uso. La presentación de la insuficiencia suprarrenal puede incluir síntomas no específicos y signos que incluyen náuseas, vómitos, anorexia, fatiga, debilidad, mareos y presión arterial baja. Si se sospecha insuficiencia suprarrenal, confirme el diagnóstico con pruebas diagnósticas lo antes posible. Si se diagnostica insuficiencia suprarrenal, trate con dosis fisiológicas de reemplazo de corticoesteroides. Retire al paciente del opiáceo para permitir que la función suprarrenal se recupere y continúe el tratamiento con corticoesteroides hasta que la función suprarrenal se recupere. Se pueden probar otros opiáceos, ya que algunos casos reportaron el uso de un opiáceo diferente sin recurrencia de insuficiencia suprarrenal. La información disponible no identifica ningún opiáceo en particular como más probable que esté asociado con la insuficiencia suprarrenal.

Hipotensión severa

Las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén pueden causar hipotensión severa, incluso hipotensión ortostática y síncope en pacientes ambulatorios. Existe mayor riesgo en pacientes cuya capacidad para mantener la presión sanguínea ya ha sido comprometida por un volumen sanguíneo reducido o la administración concomitante de ciertos fármacos depresores del SNC (por ejemplo, fenotiazinas o anestésicos generales). Haga seguimiento a estos pacientes para detectar signos de hipotensión después de iniciar o ajustar la dosificación de las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén. En pacientes con shock circulatorio, las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén pueden causar vasodilatación que puede reducir aún más el gasto cardíaco y la presión arterial. Evite el uso de tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén en pacientes con shock circulatorio.

Hepatotoxicidad

El acetaminofén se ha asociado con casos de falla hepática aguda, algunas veces resultando en trasplante de hígado y muerte. La mayoría de los casos de daño hepático se asocian con el uso de acetaminofén en dosis que exceden los 4000 mg por día, y frecuentemente involucran más de un producto que contiene acetaminofén. La ingesta excesiva de acetaminofén puede ser intencional para auto infligirse daño o no intencional ya que los pacientes intentan obtener mayor alivio del dolor o, sin saberlo, toman otros productos que contienen acetaminofén.

El riesgo de falla hepática aguda es mayor en individuos con enfermedad hepática subyacente y en individuos que ingieren alcohol mientras toman Acetaminofén.

Instruya a los pacientes a buscar Acetaminofén o APAP en las etiquetas de los envases y a no utilizar más de un producto que contenga acetaminofén. Indique a los pacientes que deben buscar atención médica inmediatamente después de la ingesta de más de 4000 mg de acetaminofén por día, aún si se sienten bien.

Reacciones cutáneas serias

De forma rara, el acetaminofén puede causar reacciones cutáneas graves, tales como pustulosis exantemática aguda generalizada (AGEP), Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN), las cuales pueden ser fatales. Se debe informar a los pacientes acerca de los signos de las reacciones cutáneas graves, y se debe suspender el uso del medicamento a la primera aparición de sarpullido de la piel o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Hipersensibilidad / Anafilaxia

Se han presentado reportes post mercadeo de hipersensibilidad y anafilaxia asociados con el uso de acetaminofén. Los signos clínicos incluyeron inflamación de la cara, boca y garganta, dificultad respiratoria, urticaria, rash, prurito y vómito. Los reportes de anafilaxia potencialmente mortal que requiere atención médica de emergencia son poco frecuentes. Indique a los pacientes que deben suspender inmediatamente las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén y buscar atención médica si experimentan estos síntomas. No prescriba tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén a pacientes con alergia al acetaminofén.

Riesgos de uso en pacientes con aumento de la presión intracraneal, tumores cerebrales, lesión craneana o deterioro de la conciencia

En pacientes que pueden ser susceptibles a los efectos intracraneales de retención de CO₂ (por ejemplo, aquellos con evidencia de aumento de la presión intracraneal o tumores cerebrales), las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén pueden reducir el impulso respiratorio, y la retención de CO₂ resultante puede aumentar la presión intracraneal. Haga seguimiento a estos pacientes para detectar signos de sedación y depresión respiratoria, particularmente al iniciar el tratamiento con tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén.

Los opiáceos también pueden enmascarar el curso clínico en un paciente con una lesión en la cabeza. Evite el uso de tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén en pacientes con disminución de la conciencia o coma.

Riesgos de uso en pacientes con afecciones gastrointestinales

Las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén están contraindicadas en pacientes con obstrucción gastrointestinal, incluyendo el íleo paralítico.

La administración de tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén u otros opiáceos puede enmascarar el diagnóstico o el curso clínico en pacientes con condiciones abdominales agudas.

La hidrocodona puede causar espasmo del esfínter de Oddi. Los opiáceos pueden causar aumentos en la amilasa sérica. Vigile a los pacientes con enfermedad de las vías biliares, incluyendo pancreatitis aguda, para detectar signos de empeoramiento de su condición.

Riesgo incrementado de convulsiones en pacientes con trastornos convulsivos
Las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén pueden aumentar la frecuencia de las convulsiones en pacientes con trastornos convulsivos y puede aumentar el riesgo de convulsiones que ocurren en otros escenarios clínicos asociados con convulsiones. Haga seguimiento a los pacientes con antecedentes de trastornos convulsivos para controlar signos de empeoramiento durante el tratamiento con tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén.

Abstinencia

Evite el uso de analgésicos agonistas/antagonistas mixtos (por ejemplo, pentazocina, nalbufina y butorfanol) o agonistas parciales (por ejemplo, buprenorfina) en pacientes que reciben un analgésico opiáceo agonista completo, incluyendo tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén. En estos pacientes, los analgésicos agonistas/antagonistas mixtos y parciales pueden reducir el efecto analgésico y/o precipitar síntomas de abstinencia.

Al interrumpir la administración tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén, disminuya gradualmente la dosificación. No suspenda repentinamente las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén en pacientes que han estado usando tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén durante todo el día por más de 5 días.

Precauciones

Riesgos de para conducir y operar maquinaria

Las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén pueden afectar las capacidades mentales o físicas necesarias para realizar actividades potencialmente peligrosas, como conducir un automóvil u operar maquinaria. Advierta a los pacientes que no manejen ni operen maquinaria peligrosa, a menos que toleren adecuadamente los efectos de las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén y sepan cómo reaccionarán a la medicación.

Reflejo de la tos

La hidrocodona suprime el reflejo de la tos; como con todos los narcóticos, debería tenerse precaución cuando las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén se utilicen en postoperatorios y en pacientes con enfermedad pulmonar.

Información para pacientes

Adicción, abuso y uso indebido

Informe a los pacientes que el uso de tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén, incluso cuando se toman según lo recomendado, puede resultar en adicción, abuso y uso indebido, lo que puede conducir a sobredosis y muerte. Indique a los pacientes que no compartan las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén con otras personas y que tomen medidas para proteger las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén contra el robo o el uso indebido.

Depresión respiratoria potencialmente mortal

Informe a los pacientes sobre el riesgo de depresión respiratoria potencialmente mortal, indicando que el riesgo es mayor al comenzar el tratamiento con tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén o cuando se aumenta la dosis, y que esto puede ocurrir incluso a las dosis recomendadas. Aconseje a los pacientes cómo reconocer una depresión respiratoria y que busquen atención médica si se desarrolla dificultad respiratoria.

Ingestión accidental

Informe a los pacientes que la ingestión accidental, especialmente en niños, puede resultar en depresión respiratoria o muerte. Instruya a los pacientes a tomar medidas para el almacenamiento seguro de las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén y a disponer de las tabletas no utilizadas botándolas por el excusado.

Interacciones con benzodiacepinas y otros depresores del SNC

Informe a los pacientes y cuidadores que pueden producirse efectos aditivos potencialmente mortales si se usan las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén con benzodiacepinas y otros depresores del SNC, incluyendo alcohol, y que no los usen concomitantemente a menos que sean supervisados por un médico.

Síndrome serotoninérgico

Informe a los pacientes que las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén podrían causar una afección rara, pero potencialmente mortal, resultante de la administración concomitante de fármacos serotoninérgicos.

Advierta a los pacientes de los síntomas del síndrome serotoninérgico e indíqueles que busquen atención médica de inmediato si los síntomas aparecen. Instruya a los pacientes que informen a sus médicos si están tomando o planean tomar medicamentos serotoninérgicos.

Interacción con inhibidores de la monoamino oxidasa (MAOI)

Informe a los pacientes que eviten tomar las tabletas bitartrato de hidrocodona y acetaminofén mientras usan cualquier medicamento que inhiba la monoamina oxidasa. Los pacientes no deben iniciar los MAOI mientras toman tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén.

Insuficiencia suprarrenal

Informe a los pacientes que los opiáceos de tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén podrían causar insuficiencia suprarrenal, una condición potencialmente mortal. La insuficiencia suprarrenal puede presentarse con síntomas y signos no específicos como náuseas, vómito, anorexia, fatiga, debilidad, mareos y presión arterial baja. Recomiende a los pacientes que busquen atención médica si experimentan estos síntomas.

Instrucciones importantes de administración

Instruya a los paciente sobre cómo tomar correctamente las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén.

Dosis diaria máxima de acetaminofén

Informe a los pacientes que no deben tomar más de 3000 miligramos de acetaminofén por día o 500 miligramos por toma. Recomiéndeles que llamen a su médico si toman más de la dosis recomendada.

Hipotensión

Informe a los pacientes que las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén pueden causar hipotensión ortostática y síncope. Indique a los pacientes cómo reconocer los síntomas de presión arterial baja y cómo reducir el riesgo de consecuencias serias en caso de que se presente hipotensión (por ejemplo, sentarse o acostarse, levantarse cuidadosamente de una posición sentada o acostada).

Anafilaxia

Informe a los pacientes que se ha reportado anafilaxia con ingredientes contenidos en las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén. Indíqueles cómo reconocer tal reacción y cuándo buscar atención médica.

Embarazo

Síndrome de abstinencia de opiáceos en neonatos

Informe a las pacientes femeninas con potencial reproductivo que el uso prolongado de tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén durante el embarazo puede resultar en un síndrome de abstinencia de opiáceos en neonatos, el cual puede poner en riesgo la vida si no se reconoce y trata.

Toxicidad embriofetal

Informe a los pacientes con potencial reproductivo que las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén pueden causar daño fetal, e instruya a informar a su proveedor de atención médica sobre un embarazo conocido o sospecha de embarazo.

Lactancia

Recomiende a las madres lactantes que monitoreen a los bebés por aumento de la somnolencia (más de lo habitual), dificultades respiratorias o flacidez. Indíqueles que busquen atención médica inmediata si se observan estos signos.

Esterilidad

Informe a los pacientes que el uso crónico de opiáceos puede causar reducción de la fertilidad. No se sabe si estos efectos sobre la fertilidad son reversibles.

Conducir u operar maquinaria pesada

Informe a los pacientes que las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén pueden alterar la capacidad de realizar actividades potencialmente peligrosas, como conducir un automóvil u operar maquinaria pesada. Recomendé a los pacientes que no realicen tales tareas hasta que sepan cómo reaccionarán a la medicación.

Estreñimiento

Informe a los pacientes acerca del potencial de estreñimiento severo, incluyendo instrucciones de manejo y cuándo buscar atención médica.

Disposición de las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén no utilizadas

Aconseje a los pacientes que desechen de las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén sin usar botándolas por el excusado.

Pruebas de laboratorio

En pacientes con enfermedad renal o hepática severa los efectos de la terapia deben monitorearse con pruebas en serie de control de la función renal y/o hepática.

Interacciones farmacológicas

Inhibidores del CYP3A4 y CYP2D6

El uso concomitante de las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén con inhibidores del CYP3A4, tales como antibióticos macrólidos (por ejemplo, eritromicina), agentes antimicóticos azólicos (por ejemplo, ketoconazol) e inhibidores de la proteasa (por ejemplo, ritonavir) pueden incrementar la concentración plasmática de la hidrocodona en las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén, lo que puede resultar en un aumento o prolongación de los efectos opiáceos. Estos efectos pueden ser más pronunciados con el uso concomitante de tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén con inhibidores de CYP3A4 y CYP2D6, particularmente cuando se agrega un inhibidor después de que se alcanza una dosis estable de las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén.

Después de interrumpir un inhibidor del CYP3A4, a medida que disminuyen los efectos del inhibidor, la concentración plasmática de la hidrocodona disminuirá, lo que resultará en una disminución de la eficacia de los opiáceos o un síndrome de abstinencia en pacientes que han desarrollado dependencia física a las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén.

Si es necesario el uso concomitante, considere la reducción de la dosis de las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén hasta que se consigan los efectos estables del medicamento. Monitoree a los pacientes para detectar signos de depresión respiratoria y sedación a intervalos frecuentes. Si se interrumpe un inhibidor del CYP3A4, considere aumentar la dosis de las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén hasta que se consigan los efectos estables del medicamento. Haga seguimiento para detectar signos o síntomas de abstinencia de opiáceos.

Inductores de CYP3A4

El uso concomitante de tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén e inductores de CYP3A4, como la rifampicina, la carbamazepina y la fenitoína, puede disminuir la concentración plasmática de la hidrocodona, lo que resulta en una disminución de la eficacia o el inicio del síndrome de abstinencia en pacientes que han desarrollado dependencia física a la hidrocodona.

Después de interrumpir un inductor de CYP3A4, a medida que disminuyen los efectos del inductor, la concentración plasmática de la hidrocodona aumentará, lo que podría aumentar o prolongar tanto los efectos terapéuticos como las reacciones adversas, y puede causar depresión respiratoria grave.

Si el uso concomitante es necesario, considere aumentar la dosis de las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén hasta que se consigan los efectos estables del medicamento. Monitoree al paciente para detectar signos y síntomas de abstinencia de opiáceos. Si se interrumpe un inductor del CYP3A4, considere

la reducción de la dosis de las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén y monitoree para detectar signos de depresión respiratoria.

Benzodiacepinas y otros depresores del SNC

Debido al efecto farmacológico aditivo, el uso concomitante de las benzodiacepinas y otros depresores del SNC, como las benzodiacepinas y otros sedantes hipnóticos, ansiolíticos y calmantes, relajantes musculares, anestésicos generales, antipsicóticos y otros opiáceos, incluyendo alcohol, aumenta el riesgo de hipotensión, depresión respiratoria, sedación profunda, coma y muerte.

Reserve la prescripción concomitante de estos medicamentos para uso en pacientes para quienes las opciones alternativas de tratamiento son inadecuadas. Limite las dosis y duraciones al mínimo requerido. Monitoree a los pacientes para detectar signos de depresión respiratoria y sedación.

Medicamentos serotoninérgicos

El uso concomitante de opiáceos con otros medicamentos que afectan el sistema neurotransmisor serotoninérgico, tales como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), antidepresivos tricíclicos (ATC), triptanos, antagonistas del receptor 5-HT₃, medicamentos que afectan el sistema de neurotransmisores de serotonina (por ejemplo, mirtazapina, trazodona, tramadol) y los inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO) (previstos para tratar trastornos psiquiátricos y también otros, como el linezolid y el azul de metileno por vía intravenosa), ha resultado en síndrome serotoninérgico.

Si se justifica el uso concomitante, monitoree cuidadosamente al paciente, particularmente durante el inicio del tratamiento y el ajuste de la dosis. Suspenda las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén si se sospecha síndrome serotoninérgico.

Inhibidores de la monoamina oxidasa (MAOI)

El uso concomitante de opiáceos y de MAOI, como la fenelzina, la tranilcipromina o el linezolid, puede manifestarse como síndrome serotoninérgico o toxicidad opiácea (por ejemplo, depresión respiratoria, coma).

El uso de las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén no está recomendado en pacientes que toman MAOI o en los 14 días siguientes a la interrupción de dicho tratamiento.

Si es necesario el uso urgente de un opiáceo, use dosis de prueba y titulación frecuente de pequeñas dosis para tratar el dolor mientras se observa de cerca la presión arterial y los signos y síntomas de depresión del SNC y respiratorio.

Combinación de analgésicos opiáceos agonistas/antagonistas mixtos y agonistas parciales.

El uso concomitante de opiáceos con otros analgésicos opiáceos, como el butorfanol, la nalbufina y la pentazocina, puede reducir el efecto analgésico de las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén y/o precipitar los síntomas de abstinencia.

Aconseje al paciente evitar el uso concomitante de estos medicamentos.

Relajantes musculares

Las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén pueden mejorar la acción de bloqueo neuromuscular de los relajantes del músculo esquelético y producir un mayor grado de depresión respiratoria.

Si está justificado el uso concomitante, monitoree los pacientes para detectar signos de depresión respiratoria que puedan ser mayores de lo esperado y disminuya la dosis de las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén y/o el relajante muscular, según sea necesario.

Diuréticos

Los opiáceos pueden reducir la eficacia de los diuréticos induciendo la liberación de la hormona antidiurética.

Si se justifica el uso concomitante, supervise a los pacientes para detectar signos de disminución de la diuresis y/o efectos sobre la presión arterial y aumente la dosis del diurético, según sea necesario.

Medicamentos anticolinérgicos

El uso concomitante de medicamentos anticolinérgicos puede aumentar el riesgo de retención urinaria y/o estreñimiento severo, lo que puede dar lugar a íleo paralítico.

Si se justifica el uso concomitante, monitoree a los pacientes para detectar signos y síntomas de retención urinaria o de motilidad gástrica reducida cuando las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén se usan de forma concomitante con medicamentos anticolinérgicos.

Interacciones medicamento / prueba de laboratorio

El acetaminofén puede producir resultados de ensayos falsos positivos para el **ácido 5-hidroxiindolacético** urinario.

Carcinogénesis, Mutagenesis, impedimento de la fertilidad

Carcinogénesis

No se han realizado estudios a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico de la combinación de las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén. Estudios a largo plazo en ratones y ratas han sido completados por el Programa Nacional de Toxicología para evaluar el potencial carcinogénico del acetaminofén. En los estudios de dos años de alimentación, las ratas F344/N y los ratones B6C3F1 recibieron una dieta que contenía acetaminofén de hasta 6000 ppm. Las ratas hembras demostraron evidencia equívoca de actividad carcinogénica basada en un aumento de la incidencia de leucemia de células mononucleares a 0,8 veces la máxima dosis diaria en humanos (MHDD) de 4 gramos/día, con base en una comparación del área de superficie corporal. En contraste, no hubo evidencia de actividad carcinogénica en ratas macho que recibieron hasta 0,7 veces o ratones hasta 1,2 a 1,4 veces la MHDD, sobre la base de una comparación del área de superficie corporal.

Mutagénesis

En la literatura publicada, se ha informado que el acetaminofén es clastogénico cuando se administra a 1500 mg/kg/día al modelo de rata (3,6 veces el MHDD, con base en una comparación del área de superficie corporal). En contraste, no se observó clastogenicidad a una dosis de 750 mg/kg/día (1,8 veces la MHDD, con base en una comparación del área de superficie corporal), lo que sugiere un efecto umbral.

Deterioro de la fertilidad

En estudios realizados por el Programa Nacional de Toxicología se han realizado evaluaciones de fertilidad con acetaminofén en ratones CD-1 suizos mediante un estudio de reproducción continua. No hubo efectos sobre los parámetros de la fertilidad en ratones que consumieron hasta 1,7 veces la MHDD de acetaminofén, sobre la base de una comparación del área de superficie corporal. Aunque no hubo efectos sobre la motilidad espermática o la densidad espermática en el epidídimo, hubo un aumento significativo en el porcentaje de espermatozoides anormales en ratones que consumieron 1,78 veces la MHDD (con base en una comparación del área de superficie corporal) y hubo una reducción en el número de parejas apareadas que produjeron una quinta camada a esta dosis, lo que sugiere el potencial de toxicidad acumulativa con la administración crónica de acetaminofén cerca del límite superior de dosificación diaria.

Estudios publicados en roedores informan que el tratamiento oral con acetaminofén en animales macho en dosis 1,2 veces la MHDD y mayores (con base en una comparación del área de superficie corporal) resultan en disminución del peso testicular, reducción de la espermatogénesis, reducción de la fertilidad y reducción de los sitios de implantación en hembras a las que se les administraron.

las mismas dosis. Estos efectos parecen aumentar con la duración del tratamiento. No se conoce la importancia clínica de estos hallazgos.

Esterilidad

El uso crónico de opiáceos puede reducir la fertilidad en hembras y machos con potencial reproductivo. No se sabe si estos efectos sobre la fertilidad son reversibles.

Embarazo

Efectos teratogénicos

Embarazo categoría C - No hay ningún estudio adecuado y bien controlado en mujeres embarazadas. Las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén deben utilizarse durante el embarazo solamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Efectos no teratogénicos

Reacciones adversas fetales/neonatales

El uso prolongado de analgésicos opiáceos durante el embarazo con fines médicos o no médicos puede dar lugar al síndrome de dependencia física en neonatos y síndrome de abstinencia de opiáceos en neonatos poco después del nacimiento.

El síndrome de abstinencia de opiáceos en neonatos se presenta como irritabilidad, hiperactividad, patrón de sueño anormal, llanto agudo, temblor, vómitos, diarrea y falta de aumento de peso. El inicio, la duración y la gravedad del síndrome de abstinencia de opiáceos en neonatos varían según el opiáceo específico utilizado, la duración del uso, el momento y la cantidad del último uso materno y la tasa de eliminación del medicamento por el recién nacido. Observe a los recién nacidos para detectar síntomas del síndrome de abstinencia de opiáceos en neonatos y controle en consecuencia.

Trabajo de parto y parto

Los opiáceos atraviesan la placenta y pueden producir depresión respiratoria y efectos psicofisiológicos en neonatos. Un antagonista opiáceo, como la naloxona, debe estar disponible para la reversión de la depresión respiratoria inducida por opiáceos en el recién nacido. El uso de las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén no se recomienda en mujeres embarazadas, durante o inmediatamente antes del parto, cuando otras técnicas analgésicas son más apropiadas. Los analgésicos opiáceos, incluyendo las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén, pueden prolongar el trabajo de parto mediante acciones que reducen temporalmente la fuerza, duración y frecuencia de las contracciones uterinas. Sin embargo, este efecto no es consistente y puede ser compensado por una mayor tasa de dilatación cervical, que tiende a acortar el

trabajo de parto. Monitoree a los neonatos expuestos a analgésicos opiáceos durante el trabajo de parto para detectar signos de sedación excesiva y depresión respiratoria.

Madres lactantes

La hidrocodona está presente en la leche materna.

Los beneficios de la lactancia materna para el desarrollo y la salud deben ser considerados junto con la necesidad clínica de la madre de usar tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén, así como cualquier efecto adverso potencial en el lactante debido al uso de tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén o en la condición materna subyacente.

Se debe monitorear a los lactantes expuestos a las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén a través de la leche materna para detectar exceso de sedación y depresión respiratoria. Los síntomas de abstinencia pueden ocurrir en los lactantes cuando se detiene la administración materna de un analgésico opiáceo o cuando se detiene la lactancia materna.

Uso pediátrico

La seguridad y efectividad de las tabletas de bitartrato de hidrocodona en la población pediátrica no ha sido establecida.

Uso geriátrico

Los pacientes ancianos (de 65 años o más) pueden tener mayor sensibilidad a las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén. En general, tenga cuidado al seleccionar una dosificación para un paciente anciano, generalmente iniciando en el extremo inferior del rango de dosificación, reflejando la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca y de la enfermedad concomitante u otro tratamiento farmacológico.

La depresión respiratoria es el principal riesgo para los pacientes ancianos tratados con opiáceos, y esta ha ocurrido después de administración de grandes dosis iniciales a pacientes que no toleran los opiáceos o cuando los opiáceos son administrados conjuntamente con otros agentes que deprimen la respiración. Titule la dosis de tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén lentamente en pacientes geriátricos y monitoree de cerca para detectar signos de depresión del sistema nervioso central y depresión respiratoria.

Se sabe que la hidrocodona y el acetaminofén son excretados de manera importante por el riñón, así que el riesgo de reacciones adversas a este medicamento puede ser mayor en pacientes con insuficiencia renal. Debido a que los pacientes ancianos son más propensos a tener una función renal disminuida.

se debe tener cuidado en la selección de dosis, siendo útil el monitoreo de la función renal.

Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática pueden tener mayores concentraciones plasmáticas de hidrocodona que aquellos con función normal. Use una dosis inicial baja de tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén en pacientes con insuficiencia hepática y monitoree para detectar eventos adversos como depresión respiratoria y sedación.

Insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal pueden tener mayores concentraciones plasmáticas de hidrocodona que aquellos con función normal. Use una dosis inicial baja de tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén en pacientes con insuficiencia renal y monitoree para detectar eventos adversos como depresión respiratoria y sedación.

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.**
- **Inserto versión 3.0 de 31/08/2017**
- **Informaión para prescribir versión 3.0 de 31/08/2017**

Nueva dosificación:

Dosificación y administración

Instrucciones importantes de dosificación y administración

La dosificación deberá ajustarse de acuerdo a la severidad del dolor y la respuesta del paciente. Sin embargo, debería tenerse presente que la tolerancia a la hidrocodona puede desarrollarse con el uso continuado y que la incidencia de efectos adversos está relacionada con la dosis.

Utilice la dosis efectiva más baja para la duración más corta de acuerdo con las metas individuales del tratamiento del paciente. En pacientes que no hayan recibido previamente un opioide se recomienda iniciar con la presentación de 5mg de Hidrocodona.

Inicie el esquema de dosificación para cada paciente de forma individual teniendo en cuenta la gravedad del dolor, la respuesta del paciente, la

experiencia anterior con tratamiento analgésico y los factores de riesgo de adicción, abuso y uso indebido.

Monitoree a los pacientes de manera rigurosa para detectar depresión respiratoria, especialmente dentro de las primeras 24 a 72 horas de iniciar el tratamiento y después de los aumentos de la dosis con tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén y ajuste la dosis en consecuencia.

Dosis inicial

Inicio del tratamiento con tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén en adultos

Concentración del producto	Dosificación usual para adultos según sea necesario para el dolor	La dosificación total en 24 horas no debería exceder
5 mg / 325 mg	Una tableta cada cuatro a seis horas	8 tabletas
7,5 mg / 325 mg	Una tableta cada cuatro a seis horas	8 tabletas
10 mg / 325 mg	Una tableta cada cuatro a seis horas	6 tabletas

La decisión de que presentación escoger dependerá de la decisión del clínico y la dosis requerida por cada paciente.

Conversión de otros opiáceos a las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén

Hay variabilidad entre pacientes en la potencia de los fármacos opiáceos y en las formulaciones de opiáceos. Por lo tanto, se recomienda un enfoque conservador al determinar la dosis diaria total de tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén. Es más seguro subestimar la dosis de las tabletas bitartrato de hidrocodona y acetaminofén de 24 horas en un paciente que sobreestimarla y tener que manejar una reacción adversa debido a una sobredosis.

Titulación de la dosis y mantenimiento de la terapia

Titule individualmente las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén a una dosis que proporcione una analgesia adecuada y minimice las reacciones adversas. Reevalue continuamente a los pacientes que reciben tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén para evaluar el mantenimiento del control del dolor y la incidencia relativa de reacciones adversas, así como el seguimiento del desarrollo de adicciones,

abuso o uso indebido. La comunicación frecuente entre el prescriptor, los demás miembros del equipo de atención médica, el paciente y el cuidador o la familia es importante durante los períodos de cambios en los requerimientos analgésicos, incluyendo la titulación inicial.

Si el nivel de dolor aumenta después de la estabilización de la dosis, intente identificar la fuente de aumento del dolor antes de incrementar la dosis de tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén. Si se observan reacciones adversas inaceptables relacionadas con los opiáceos, considere la posibilidad de reducir la dosis o de cambiar el medicamento. Ajuste la dosificación para obtener un equilibrio adecuado entre el tratamiento del dolor y las reacciones adversas relacionadas con los opiáceos.

Descontinuación de las tabletas de bitartrato de hidrocodona y de acetaminofén

Cuando un paciente que ha estado tomando tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén regularmente y que puede ser físicamente dependiente ya no requiere terapia con tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén, disminuya gradualmente la dosis de 25 % a 50 % cada 2 a 4 días, mientras realiza seguimiento cuidadoso a los signos y síntomas de abstinencia. Si el paciente desarrolla estos signos o síntomas, eleve la dosis al nivel anterior y disminuya más lentamente, ya sea aumentando el intervalo entre disminuciones, disminuyendo la cantidad de cambio en la dosis o ambos. No suspenda de manera repentina las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén en un paciente físicamente dependiente.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén se contraindican en pacientes con las siguientes condiciones:

- Depresión respiratoria clínicamente significativa
- Asma bronquial aguda o grave en un escenario sin supervisión o en ausencia de un equipo de resucitación
- Obstrucción gastrointestinal conocida o sospechada, incluido íleo paralítico
- Hipersensibilidad a la hidrocodona o al acetaminofén (por ejemplo, anafilaxia). Los pacientes que se conocen como hipersensibles a otros opioides pueden exhibir sensibilidad cruzada a la Hidrocodona

Advertencias

Adicción, abuso y uso indebido

Las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén contienen hidrocodona, una sustancia controlada dentro del listado de sustancias fiscalizadas en Colombia. Como opiáceo, las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén exponen a los usuarios a los riesgos de adicción, abuso y uso indebido.

Aunque el riesgo de adicción para cualquier individuo es desconocido, este puede ocurrir en pacientes adecuadamente prescritos con tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén. La adicción puede ocurrir a dosis recomendadas y cuando se abusa o se hace un uso indebido del medicamento.

Evalúe el riesgo de cada paciente a la adicción a los opiáceos, abuso o uso indebido antes de prescribir tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén, y monitoree todos los pacientes que reciben tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén para detectar señales de estos comportamientos y condiciones. Los riesgos aumentan en pacientes con antecedentes personales o familiares de abuso de sustancias (incluyendo abuso o adicción a drogas o alcohol) o enfermedad mental (por ejemplo, depresión mayor). Sin embargo, el potencial de estos riesgos no debe impedir el manejo adecuado del dolor en ningún paciente. Los pacientes con mayor riesgo pueden ser prescritos con opiáceos como las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén, pero el uso en estos pacientes requiere un asesoramiento intensivo sobre los riesgos y el uso adecuado de las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén junto con un seguimiento intensivo en cuanto a signos de adicción, abuso y uso indebido.

Los opiáceos son buscados por toxicómanos y personas con trastornos de adicción y están sujetos a desviación criminal. Tenga en cuenta estos riesgos cuando prescriba o dispense tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén. Las estrategias para reducir estos riesgos incluyen la prescripción del medicamento en la cantidad más pequeña necesaria y el asesoramiento al paciente sobre la eliminación adecuada del medicamento no utilizado.

Depresión respiratoria potencialmente mortal

Se ha informado depresión respiratoria seria, potencialmente mortal o fatal con el uso de opiáceos, incluso cuando se usan según las recomendaciones. La depresión respiratoria, si no se reconoce y trata de inmediato, puede provocar un paro respiratorio y la muerte. El manejo de la depresión respiratoria puede incluir observación rigurosa, medidas de apoyo y uso de antagonistas de opiáceos, dependiendo del estado clínico del paciente. La retención de dióxido de carbono (CO_2) de la depresión

respiratoria inducida por opiáceos puede exacerbar los efectos sedantes de los opiáceos.

Si bien puede ocurrir depresión respiratoria seria, potencialmente mortal o fatal en cualquier momento durante el uso de tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén, el riesgo es mayor durante el inicio de la terapia o después de un aumento de la dosis. Monitoree a los pacientes de cerca para detectar depresión respiratoria, especialmente en las primeras 24 a 72 horas de iniciar la terapia y después de los aumentos de dosis de tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén.

Para reducir el riesgo de depresión respiratoria, es esencial una apropiada dosificación y titulación de las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén. La sobrevaloración de la posología de las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén en la transferencia de pacientes de otro producto opiáceo puede dar como resultado una sobredosis mortal.

La ingesta accidental de tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén, especialmente por niños, puede resultar en depresión respiratoria y muerte debido a una sobredosis de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén.

Síndrome de abstinencia de opiáceos en neonatos

El uso prolongado de tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén durante el embarazo puede resultar en abstinencia en el recién nacido. El síndrome de abstinencia de opiáceos en neonatos, a diferencia del síndrome de abstinencia de opiáceos en adultos, puede ser potencialmente mortal si no se reconoce y trata, y requiere tratamiento según protocolos desarrollados por expertos en neonatología. Observe a los recién nacidos para detectar signos de síndrome de abstinencia de opiáceos en neonatos y maneje en consecuencia. Informe a las mujeres embarazadas que usan opiáceos durante un período prolongado del riesgo de síndrome de abstinencia de opiáceos en neonatos y asegúrese de que el tratamiento adecuado estará disponible.

Riesgos del uso concomitante o suspensión de los inhibidores e inductores del citocromo P450 3A4.

El uso concomitante de las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén con un inhibidor del CYP3A4, como antibióticos macrólidos (por ejemplo, eritromicina), agentes antimicóticos azólicos (por ejemplo, **quetonaazol**) e inhibidores de proteasa (por ejemplo, ritonavir), puede aumentar las concentraciones plasmáticas de las tabletas de bitartrato de

hidrocodona y acetaminofén y prolongar las reacciones adversas a los opiáceos, lo que puede causar depresión respiratoria potencialmente fatal, particularmente cuando se añade un inhibidor después de que se haya alcanzado una dosis estable de las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén. Asimismo, la suspensión de un inductor del CYP3A4, como la rifampicina, la carbamacepina y la fentoina, en pacientes tratados con tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén puede aumentar las concentraciones plasmáticas de la hidrocodona y prolongar las reacciones adversas a los opiáceos. Cuando se añadan inhibidores del CYP3A4 o se interrumpan inductores del CYP3A4 en pacientes tratados con tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén, se debe hacer seguimiento a los pacientes a intervalos frecuentes y considerar la reducción de la dosis de las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén hasta que se alcancen los efectos estables del medicamento en cuanto a eficacia y tolerabilidad.

El uso concomitante de las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén con inductores del CYP3A4 o la suspensión de un inhibidor del CYP3A4 podría disminuir las concentraciones plasmáticas de hidrocodona, disminuir la eficacia del opiáceo o, posiblemente, conducir a un síndrome de abstinencia en un paciente que había desarrollado dependencia física a hidrocodona. Cuando se utilicen las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén con inductores del CYP3A4 o se suspendan los inhibidores del CYP3A4, haga seguimiento a los pacientes a intervalos frecuentes y considere aumentar la dosis de opiáceos si es necesario para mantener una analgesia adecuada o si se presentan síntomas de abstinencia de opiáceos.

Riesgos de uso concomitante con benzodiacepinas u otros depresores del SNC

La sedación profunda, depresión respiratoria, coma y muerte pueden resultar del uso concomitante de tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén con benzodiacepinas u otros depresores del SNC (por ejemplo, sedantes/hipnóticos no benzodiacepínicos, ansiolíticos, tranquilizantes, relajantes musculares, anestésicos generales, antipsicóticos, otros opiáceos, alcohol). Debido a estos riesgos, reserve la prescripción concomitante de estos medicamentos para uso en pacientes para los cuales las opciones alternativas de tratamiento son inadecuadas.

Estudios observacionales han demostrado que el uso concomitante de analgésicos opiáceos y benzodiacepinas aumenta el riesgo de mortalidad relacionada con el medicamento en comparación con el uso de analgésicos opiáceos solos. Debido a propiedades farmacológicas similares, es

razonable esperar un riesgo similar con el uso concomitante de otros medicamentos depresores del SNC con analgésicos opiáceos.

Si se decide prescribir una benzodiacepina u otro depresor del SNC de forma concomitante con un analgésico opiáceo, prescriba las dosis efectivas más bajas y duraciones mínimas de uso concomitante. En pacientes que ya reciben un analgésico opiáceo, prescriba una dosis inicial más baja de la benzodiacepina u otro depresor del SNC que lo indicado en la ausencia de un opiáceo, y ajuste la dosis con base en la respuesta clínica. Si se inicia un analgésico opiáceo en un paciente que ya está tomando una benzodiacepina o de otro depresor del SNC, prescriba una dosis inicial más baja del analgésico opiáceo y ajuste la dosis con base en la respuesta clínica. Haga seguimiento de cerca a los pacientes detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación.

Asesore a los pacientes y a los cuidadores sobre los riesgos de depresión respiratoria y sedación cuando se utilizan las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén con benzodiacepinas u otros depresores del SNC (incluyendo alcohol y drogas ilícitas). Aconseje a los pacientes que no conduzcan ni operen maquinaria pesada hasta que se hayan determinado los efectos del uso concomitante de la benzodiacepina u otro depresor del SNC. Evalúe a los pacientes para detectar riesgos de trastornos por uso de sustancias, incluyendo el abuso y el uso indebido de opiáceos, y adviértales del riesgo de sobredosis y muerte asociadas con el uso de depresores del SNC adicionales, incluyendo el alcohol y las drogas ilícitas.

Depresión respiratoria potencialmente mortal en pacientes con enfermedad pulmonar crónica o en pacientes ancianos, caquéticos o debilitados

El uso de tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén está contraindicado en pacientes con asma bronquial aguda o severa en un entorno sin seguimiento monitoreo o en ausencia de equipo de reanimación.

Pacientes con enfermedad pulmonar crónica: los pacientes tratados con tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén que presentan enfermedad pulmonar obstructiva crónica significativa o cor pulmonale, y aquellos con una reserva respiratoria substancialmente disminuida, hipoxia, hipercapnia o depresión respiratoria preexistente tienen mayor riesgo de disminución del impulso respiratorio, incluso a las dosis recomendadas de tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén.

Pacientes ancianos, caquéticos o debilitados: es más probable que ocurra depresión respiratoria potencialmente mortal en pacientes ancianos, caquéticos o debilitados, ya que pueden tener una farmacocinética alterada

o una depuración alterada en comparación con pacientes más jóvenes y sanos.

Supervise a estos pacientes de cerca, particularmente al iniciar y titular la dosis de las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén y cuando estas se administren concomitantemente con otros medicamentos que depriman la respiración

Alternativamente, considere el uso de analgésicos no opiáceos en estos pacientes.

Insuficiencia suprarrenal

Se han reportado casos de insuficiencia suprarrenal con el uso de opiáceos, usualmente después de un mes de uso. La presentación de la insuficiencia suprarrenal puede incluir síntomas no específicos y signos que incluyen náuseas, vómitos, anorexia, fatiga, debilidad, mareos y presión arterial baja. Si se sospecha insuficiencia suprarrenal, confirme el diagnóstico con pruebas diagnósticas lo antes posible. Si se diagnostica insuficiencia suprarrenal, trate con dosis fisiológicas de reemplazo de corticoesteroides. Retire al paciente del opiáceo para permitir que la función suprarrenal se recupere y continúe el tratamiento con corticoesteroides hasta que la función suprarrenal se recupere. Se pueden probar otros opiáceos, ya que algunos casos reportaron el uso de un opiáceo diferente sin recurrencia de insuficiencia suprarrenal. La información disponible no identifica ningún opiáceo en particular como más probable que esté asociado con la insuficiencia suprarrenal.

Hipotensión severa

Las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén pueden causar hipotensión severa, incluso hipotensión ortostática y síncope en pacientes ambulatorios. Existe mayor riesgo en pacientes cuya capacidad para mantener la presión sanguínea ya ha sido comprometida por un volumen sanguíneo reducido o la administración concomitante de ciertos fármacos depresores del SNC (por ejemplo, fenotiazinas o anestésicos generales). Haga seguimiento a estos pacientes para detectar signos de hipotensión después de iniciar o ajustar la dosificación de las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén. En pacientes con shock circulatorio, las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén pueden causar vasodilatación que puede reducir aún más el gasto cardíaco y la presión arterial. Evite el uso de tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén en pacientes con shock circulatorio.

El acetaminofén se ha asociado con casos de falla hepática aguda, algunas veces resultando en trasplante de hígado y muerte. La mayoría de los casos de daño hepático se asocian con el uso de acetaminofén en dosis que exceden los 4000 mg por día, y frecuentemente involucran más de un producto que contiene acetaminofén. La ingesta excesiva de acetaminofén puede ser intencional para auto infligirse daño o no intencional ya que los pacientes intentan obtener mayor alivio del dolor o, sin saberlo, toman otros productos que contienen acetaminofén.

El riesgo de falla hepática aguda es mayor en individuos con enfermedad hepática subyacente y en individuos que ingieren alcohol mientras toman Acetaminofén.

Instruya a los pacientes a buscar Acetaminofén o APAP en las etiquetas de los envases y a no utilizar más de un producto que contenga acetaminofén. Indique a los pacientes que deben buscar atención médica inmediatamente después de la ingesta de más de 4000 mg de acetaminofén por día, aún si se sienten bien.

Reacciones cutáneas serias

De forma rara, el acetaminofén puede causar reacciones cutáneas graves, tales como pustulosis exantemática aguda generalizada (AGEP), Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN), las cuales pueden ser fatales. Se debe informar a los pacientes acerca de los signos de las reacciones cutáneas graves, y se debe suspender el uso del medicamento a la primera aparición de sarpullido de la piel o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Hipersensibilidad / Anafilaxia

Se han presentado reportes post mercadeo de hipersensibilidad y anafilaxia asociados con el uso de acetaminofén. Los signos clínicos incluyeron inflamación de la cara, boca y garganta, dificultad respiratoria, urticaria, rash, prurito y vómito. Los reportes de anafilaxia potencialmente mortal que requiere atención médica de emergencia son poco frecuentes. Indique a los pacientes que deben suspender inmediatamente las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén y buscar atención médica si experimentan estos síntomas. No prescriba tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén a pacientes con alergia al acetaminofén.

Riesgos de uso en pacientes con aumento de la presión intracraneal, tumores cerebrales, lesión craneana o deterioro de la conciencia

En pacientes que pueden ser susceptibles a los efectos intracraneales de retención de CO₂ (por ejemplo, aquellos con evidencia de aumento de la

presión intracraneal o tumores cerebrales), las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén pueden reducir el impulso respiratorio, y la retención de CO₂ resultante puede aumentar la presión intracraneal. Haga seguimiento a estos pacientes para detectar signos de sedación y depresión respiratoria, particularmente al iniciar el tratamiento con tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén.

Los opiáceos también pueden enmascarar el curso clínico en un paciente con una lesión en la cabeza. Evite el uso de tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén en pacientes con disminución de la conciencia o coma.

Riesgos de uso en pacientes con afecciones condiciones gastrointestinales
Las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén están contraindicadas en pacientes con obstrucción gastrointestinal, incluyendo el íleo paralítico.

La administración de tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén u otros opiáceos puede enmascarar el diagnóstico o el curso clínico en pacientes con condiciones abdominales agudas.

La hidrocodona puede causar espasmo del esfínter de Oddi. Los opiáceos pueden causar aumentos en la amilasa sérica. Vigile a los pacientes con enfermedad de las vías biliares, incluyendo pancreatitis aguda, para detectar signos de empeoramiento de su condición.

Riesgo incrementado de convulsiones en pacientes con trastornos convulsivos

Las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén pueden aumentar la frecuencia de las convulsiones en pacientes con trastornos convulsivos y puede aumentar el riesgo de convulsiones que ocurren en otros escenarios clínicos asociados con convulsiones. Haga seguimiento a los pacientes con antecedentes de trastornos convulsivos para controlar signos de empeoramiento durante el tratamiento con tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén.

Abstinencia

Evite el uso de analgésicos agonistas/antagonistas mixtos (por ejemplo, pentazocina, nalbupina y butorfanol) o agonistas parciales (por ejemplo, buprenorfina) en pacientes que reciben un analgésico opiáceo agonista completo, incluyendo tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén.

En estos pacientes, los analgésicos agonistas/antagonistas mixtos y

parciales pueden reducir el efecto analgésico y/o precipitar síntomas de abstinencia.

Al interrumpir la administración de tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén, disminuya gradualmente la dosificación. No suspenda repentinamente las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén en pacientes que han estado usando tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén durante todo el día por más de 5 días.

Precauciones

Riesgos de para conducir y operar maquinaria

Las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén pueden afectar las capacidades mentales o físicas necesarias para realizar actividades potencialmente peligrosas, como conducir un automóvil u operar maquinaria. Advierta a los pacientes que no manejen ni operen maquinaria peligrosa, a menos que toleren adecuadamente los efectos de las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén y sepan cómo reaccionarán a la medicación.

Reflejo de la tos

La hidrocodona suprime el reflejo de la tos; como con todos los narcóticos, debería tenerse precaución cuando las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén se utilicen en postoperatorios y en pacientes con enfermedad pulmonar.

Información para pacientes

Adicción, abuso y uso indebido

Informe a los pacientes que el uso de tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén, incluso cuando se toman según lo recomendado, puede resultar en adicción, abuso y uso indebido, lo que puede conducir a sobredosis y muerte. Indique a los pacientes que no compartan las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén con otras personas y que tomen medidas para proteger las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén contra el robo o el uso indebido.

Depresión respiratoria potencialmente mortal

Informe a los pacientes sobre el riesgo de depresión respiratoria potencialmente mortal, indicando que el riesgo es mayor al comenzar el tratamiento con tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén o cuando se aumenta la dosis, y que esto puede ocurrir incluso a las dosis recomendadas. Aconseje a los pacientes cómo reconocer una depresión

respiratoria y que busquen atención médica si se desarrolla dificultad respiratoria.

Ingestión accidental

Informe a los pacientes que la ingestión accidental, especialmente en niños, puede resultar en depresión respiratoria o muerte. Instruya a los pacientes a tomar medidas para el almacenamiento seguro de las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén y a disponer de las tabletas no utilizadas botándolas por el excusado.

Interacciones con benzodiacepinas y otros depresores del SNC

Informe a los pacientes y cuidadores que pueden producirse efectos aditivos potencialmente mortales si se usan las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén con benzodiacepinas y otros depresores del SNC, incluyendo alcohol, y que no los usen concomitantemente a menos que sean supervisados por un médico.

Síndrome serotoninérgico

Informe a los pacientes que las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén podrían causar una afección rara, pero potencialmente mortal, resultante de la administración concomitante de fármacos serotoninérgicos. Advierta a los pacientes de los síntomas del síndrome serotoninérgico e indíqueles que busquen atención médica de inmediato si los síntomas aparecen. Instruya a los pacientes que informen a sus médicos si están tomando o planean tomar medicamentos serotoninérgicos.

Interacción con inhibidores de la monoamino oxidasa (MAOI)

Informe a los pacientes que eviten tomar las tabletas bitartrato de hidrocodona y acetaminofén mientras usan cualquier medicamento que inhiba la monoamina oxidasa. Los pacientes no deben iniciar los MAOI mientras toman tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén.

Insuficiencia suprarrenal

Informe a los pacientes que los opiáceos de tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén podrían causar insuficiencia suprarrenal, una condición potencialmente mortal. La insuficiencia suprarrenal puede presentarse con síntomas y signos no específicos como náuseas, vómito, anorexia, fatiga, debilidad, mareos y presión arterial baja. Recomiende a los pacientes que busquen atención médica si experimentan estos síntomas.

Instrucciones importantes de administración

Instruya a los paciente sobre cómo tomar correctamente las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén.

Dosis diaria máxima de acetaminofén

Informe a los pacientes que no deben tomar más de 3000 miligramos de acetaminofén por día o 500 miligramos por toma. Recomiéndeles que llamen a su médico si toman más de la dosis recomendada.

Hipotensión

Informe a los pacientes que las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén pueden causar hipotensión ortostática y síncope. Indique a los pacientes cómo reconocer los síntomas de presión arterial baja y cómo reducir el riesgo de consecuencias serias en caso de que se presente hipotensión (por ejemplo, sentarse o acostarse, levantarse cuidadosamente de una posición sentada o acostada).

Anafilaxia

Informe a los pacientes que se ha reportado anafilaxia con ingredientes contenidos en las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén. Indíqueles cómo reconocer tal reacción y cuándo buscar atención médica.

Embarazo

Síndrome de abstinencia de opiáceos en neonatos

Informe a las pacientes femeninas con potencial reproductivo que el uso prolongado de tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén durante el embarazo puede resultar en un síndrome de abstinencia de opiáceos en neonatos, el cual puede poner en riesgo la vida si no se reconoce y trata.

Toxicidad embriofetal

Informe a los pacientes con potencial reproductivo que las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén pueden causar daño fetal, e instruya a informar a su proveedor de atención médica sobre un embarazo conocido o sospecha de embarazo.

Lactancia

Recomiende a las madres lactantes que monitoreen a los bebés por aumento de la somnolencia (más de lo habitual), dificultades respiratorias o flacidez. Indíqueles que busquen atención médica inmediata si se observan estos signos.

Esterilidad

Informe a los pacientes que el uso crónico de opiáceos puede causar reducción de la fertilidad. No se sabe si estos efectos sobre la fertilidad son reversibles.

Conducir u operar maquinaria pesada

Informe a los pacientes que las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén pueden alterar la capacidad de realizar actividades potencialmente peligrosas, como conducir un automóvil u operar maquinaria pesada. Recomiende a los pacientes que no realicen tales tareas hasta que sepan cómo reaccionarán a la medicación.

Estreñimiento

Informe a los pacientes acerca del potencial de estreñimiento severo, incluyendo instrucciones de manejo y cuándo buscar atención médica.

Disposición de las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén no utilizadas

Aconseje a los pacientes que desechen de las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén sin usar botándolas por el excusado.

Pruebas de laboratorio

En pacientes con enfermedad renal o hepática severa los efectos de la terapia deben monitorearse con pruebas en serie de control de la función renal y/o hepática.

Interacciones farmacológicas

Inhibidores del CYP3A4 y CYP2D6

El uso concomitante de las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén con inhibidores del CYP3A4, tales como antibióticos macrólidos (por ejemplo, eritromicina), agentes antimicóticos azólicos (por ejemplo, ketoconazol) e inhibidores de la proteasa (por ejemplo, ritonavir) pueden incrementar la concentración plasmática de la hidrocodona en las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén, lo que puede resultar en un aumento o prolongación de los efectos opiáceos. Estos efectos pueden ser más pronunciados con el uso concomitante de tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén con inhibidores de CYP3A4 y CYP2D6, particularmente cuando se agrega un inhibidor después de que se alcanza una dosis estable de las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén.

Después de interrumpir un inhibidor del CYP3A4, a medida que disminuyen los efectos del inhibidor, la concentración plasmática de la hidrocodona disminuirá, lo que resultará en una disminución de la eficacia de los opiáceos o un síndrome de abstinencia en pacientes que han desarrollado dependencia física a las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén.

Si es necesario el uso concomitante, considere la reducción de la dosis de las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén hasta que se consigan los efectos estables del medicamento. Monitoree a los pacientes para detectar signos de depresión respiratoria y sedación a intervalos frecuentes. Si se interrumpe un inhibidor del CYP3A4, considere aumentar la dosis de las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén hasta que se consigan los efectos estables del medicamento. Haga seguimiento para detectar signos o síntomas de abstinencia de opiáceos.

Inductores de CYP3A4

El uso concomitante de tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén e inductores de CYP3A4, como la rifampicina, la carbamazepina y la fenitoína, puede disminuir la concentración plasmática de la hidrocodona, lo que resulta en una disminución de la eficacia o el inicio del síndrome de abstinencia en pacientes que han desarrollado dependencia física a la hidrocodona.

Después de interrumpir un inductor de CYP3A4, a medida que disminuyen los efectos del inductor, la concentración plasmática de la hidrocodona aumentará, lo que podría aumentar o prolongar tanto los efectos terapéuticos como las reacciones adversas, y puede causar depresión respiratoria grave.

Si el uso concomitante es necesario, considere aumentar la dosis de las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén hasta que se consigan los efectos estables del medicamento. Monitoree al paciente para detectar signos y síntomas de abstinencia de opiáceos. Si se interrumpe un inductor del CYP3A4, considere la reducción de la dosis de las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén y monitoree para detectar signos de depresión respiratoria.

Benzodiacepinas y otros depresores del SNC

Debido al efecto farmacológico aditivo, el uso concomitante de las benzodiacepinas y otros depresores del SNC, como las benzodiacepinas y otros sedantes hipnóticos, ansiolíticos y calmantes, relajantes musculares, anestésicos generales, antipsicóticos y otros opiáceos, incluyendo alcohol, aumenta el riesgo de hipotensión, depresión respiratoria, sedación profunda, coma y muerte.

Reserve la prescripción concomitante de estos medicamentos para uso en pacientes para quienes las opciones alternativas de tratamiento son inadecuadas. Limite las dosis y duraciones al mínimo requerido. Monitoree a los pacientes para detectar signos de depresión respiratoria y sedación.

Medicamentos serotoninérgicos

El uso concomitante de opiáceos con otros medicamentos que afectan el sistema neurotransmisor serotoninérgico, tales como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), antidepresivos tricíclicos (ATC), triptanos, antagonistas del receptor 5-HT₃, medicamentos que afectan el sistema de neurotransmisores de serotonina (por ejemplo, mirtazapina, trazodona, tramadol) y los inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO) (previstos para tratar trastornos psiquiátricos y también otros, como el linezolid y el azul de metileno por vía intravenosa), ha resultado en síndrome serotoninérgico.

Si se justifica el uso concomitante, monitoree cuidadosamente al paciente, particularmente durante el inicio del tratamiento y el ajuste de la dosis. Suspenda las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén si se sospecha síndrome serotoninérgico.

Inhibidores de la monoamina oxidasa (MAOI)

El uso concomitante de opiáceos y de MAOI, como la fenelzina, la tranilcipromina o el linezolid, puede manifestarse como síndrome serotoninérgico o toxicidad opiácea (por ejemplo, depresión respiratoria, coma).

El uso de las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén no está recomendado en pacientes que toman MAOI o en los 14 días siguientes a la interrupción de dicho tratamiento.

Si es necesario el uso urgente de un opiáceo, use dosis de prueba y titulación frecuente de pequeñas dosis para tratar el dolor mientras se observa de cerca de la presión arterial y los signos y síntomas de depresión del SNC y respiratorio.

Combinación de analgésicos opiáceos agonistas/antagonistas mixtos y agonistas parciales.

El uso concomitante de opiáceos con otros analgésicos opiáceos, como el butorfanol, la nalbufina y la pentazocina, puede reducir el efecto analgésico de las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén y/o precipitar los síntomas de abstinencia.

Aconseje al paciente evitar el uso concomitante de estos medicamentos.

Relajantes musculares

Las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén pueden mejorar la acción de bloqueo neuromuscular de los relajantes del músculo esquelético y producir un mayor grado de depresión respiratoria.

Si está justificado el uso concomitante, monitoree los pacientes para detectar signos de depresión respiratoria que puedan ser mayores de lo esperado y disminuya la dosis de las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén y/o el relajante muscular, según sea necesario.

Diuréticos

Los opiáceos pueden reducir la eficacia de los diuréticos induciendo la liberación de la hormona antidiurética.

Si se justifica el uso concomitante, supervise a los pacientes para detectar signos de disminución de la diuresis y/o efectos sobre la presión arterial y aumente la dosis del diurético, según sea necesario.

Medicamentos anticolinérgicos

El uso concomitante de medicamentos anticolinérgicos puede aumentar el riesgo de retención urinaria y/o estreñimiento severo, lo que puede dar lugar a íleo paralítico.

Si se justifica el uso concomitante, monitoree a los pacientes para detectar signos y síntomas de retención urinaria o de motilidad gástrica reducida cuando las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén se usan de forma concomitante con medicamentos anticolinérgicos.

Interacciones medicamento / prueba de laboratorio

El acetaminofén puede producir resultados de ensayos falsos positivos para el ácido 5-hidroxiindolacético urinario.

Carcinogénesis, Mutagenesis, impedimento de la fertilidad

Carcinogénesis

No se han realizado estudios a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico de la combinación de las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén.

Estudios a largo plazo en ratones y ratas han sido completados por el Programa Nacional de Toxicología para evaluar el potencial carcinogénico del acetaminofén. En los estudios de dos años de alimentación, las ratas F344/N y los ratones B6C3F1 recibieron una dieta que contenía acetaminofén de hasta 6000 ppm. Las ratas hembras demostraron evidencia equívoca de actividad carcinogénica basada en un aumento de la incidencia de leucemia de células mononucleares a 0,8 veces la máxima dosis diaria en humanos.

(MHDD) de 4 gramos/día, con base en una comparación del área de superficie corporal. En contraste, no hubo evidencia de actividad carcinogénica en ratas macho que recibieron hasta 0,7 veces o ratones hasta 1,2 a 1,4 veces la MHDD, sobre la base de una comparación del área de superficie corporal.

Mutagénesis

En la literatura publicada, se ha informado que el acetaminofén es clastogénico cuando se administra a 1500 mg/kg/día al modelo de rata (3,6 veces el MHDD, con base en una comparación del área de superficie corporal). En contraste, no se observó clastogenicidad a una dosis de 750 mg/kg/día (1,8 veces la MHDD, con base en una comparación del área de superficie corporal), lo que sugiere un efecto umbral.

Deterioro de la fertilidad

En estudios realizados por el Programa Nacional de Toxicología se han realizado evaluaciones de fertilidad con acetaminofén en ratones CD-1 suizos mediante un estudio de reproducción continua. No hubo efectos sobre los parámetros de la fertilidad en ratones que consumieron hasta 1,7 veces la MHDD de acetaminofén, sobre la base de una comparación del área de superficie corporal. Aunque no hubo efectos sobre la motilidad espermática o la densidad espermática en el epidídimo, hubo un aumento significativo en el porcentaje de espermatozoides anormales en ratones que consumieron 1,78 veces la MHDD (con base en una comparación del área de superficie corporal) y hubo una reducción en el número de parejas apareadas que produjeron una quinta camada a esta dosis, lo que sugiere el potencial de toxicidad acumulativa con la administración crónica de acetaminofén cerca del límite superior de dosificación diaria.

Estudios publicados en roedores informan que el tratamiento oral con acetaminofén en animales macho en dosis 1,2 veces la MHDD y mayores (con base en una comparación del área de superficie corporal) resultan en disminución del peso testicular, reducción de la espermatogénesis, reducción de la fertilidad y reducción de los sitios de implantación en hembras a las que se les administraron las mismas dosis. Estos efectos parecen aumentar con la duración del tratamiento. No se conoce la importancia clínica de estos hallazgos.

Esterilidad

El uso crónico de opiáceos puede reducir la fertilidad en hembras y machos con potencial reproductivo. No se sabe si estos efectos sobre la fertilidad **son reversibles**.

Embarazo

Efectos teratogénicos

Embarazo categoría C - No hay ningún estudio adecuado y bien controlado en mujeres embarazadas. Las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén deben utilizarse durante el embarazo solamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Efectos no teratogénicos

Reacciones adversas fetales/neonatales

El uso prolongado de analgésicos opiáceos durante el embarazo con fines médicos o no médicos puede dar lugar al síndrome de dependencia física en neonatos y síndrome de abstinencia de opiáceos en neonatos poco después del nacimiento.

El síndrome de abstinencia de opiáceos en neonatos se presenta como irritabilidad, hiperactividad, patrón de sueño anormal, llanto agudo, temblor, vómitos, diarrea y falta de aumento de peso. El inicio, la duración y la gravedad del síndrome de abstinencia de opiáceos en neonatos varían según el opiáceo específico utilizado, la duración del uso, el momento y la cantidad del último uso materno y la tasa de eliminación del medicamento por el recién nacido. Observe a los recién nacidos para detectar síntomas del síndrome de abstinencia de opiáceos en neonatos y controle en consecuencia.

Trabajo de parto y parto

Los opiáceos atraviesan la placenta y pueden producir depresión respiratoria y efectos psicofisiológicos en neonatos. Un antagonista opiáceo, como la naloxona, debe estar disponible para la reversión de la depresión respiratoria inducida por opiáceos en el recién nacido. El uso de las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén no se recomienda en mujeres embarazadas, durante o inmediatamente antes del parto, cuando otras técnicas analgésicas son más apropiadas. Los analgésicos opiáceos, incluyendo las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén, pueden prolongar el trabajo de parto mediante acciones que reducen temporalmente la fuerza, duración y frecuencia de las contracciones uterinas. Sin embargo, este efecto no es consistente y puede ser compensado por una mayor tasa de dilatación cervical, que tiende a acortar el trabajo de parto. Monitoree a los neonatos expuestos a analgésicos opiáceos durante el trabajo de parto para detectar signos de sedación excesiva y depresión respiratoria.

Madres lactantes

La hidrocodona está presente en la leche materna.

Los beneficios de la lactancia materna para el desarrollo y la salud deben ser considerados junto con la necesidad clínica de la madre de usar tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén, así como cualquier efecto adverso potencial en el lactante debido al uso de tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén o en la condición materna subyacente.

Se debe monitorear a los lactantes expuestos a las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén a través de la leche materna para detectar exceso de sedación y depresión respiratoria. Los síntomas de abstinencia pueden ocurrir en los lactantes cuando se detiene la administración materna de un analgésico opiáceo o cuando se detiene la lactancia materna

Uso pediátrico

La seguridad y efectividad de las tabletas de bitartrato de hidrocodona en la población pediátrica no ha sido establecida.

Uso geriátrico

Los pacientes ancianos (de 65 años o más) pueden tener mayor sensibilidad a las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén. En general, tenga cuidado al seleccionar una dosificación para un paciente anciano, generalmente iniciando en el extremo inferior del rango de dosificación, reflejando la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca y de la enfermedad concomitante u otro tratamiento farmacológico.

La depresión respiratoria es el principal riesgo para los pacientes ancianos tratados con opiáceos, y esta ha ocurrido después de administración de grandes dosis iniciales a pacientes que no toleran los opiáceos o cuando los opiáceos son administrados conjuntamente con otros agentes que deprimen la respiración. Titule la dosis de tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén lentamente en pacientes geriátricos y monitoree de cerca para detectar signos de depresión del sistema nervioso central y depresión respiratoria.

Se sabe que la hidrocodona y el acetaminofén son excretados de manera importante por el riñón, así que el riesgo de reacciones adversas a este medicamento puede ser mayor en pacientes con insuficiencia renal. Debido a que los pacientes ancianos son más propensos a tener una función renal disminuida, se debe tener cuidado en la selección de dosis, siendo útil el monitoreo de la función renal.

Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática pueden tener mayores concentraciones plasmáticas de hidrocodona que aquellos con función

normal. Use una dosis inicial baja de tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén en pacientes con insuficiencia hepática y monitoree para detectar eventos adversos como depresión respiratoria y sedación.

Insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal pueden tener mayores concentraciones plasmáticas de hidrocodona que aquellos con función normal. Use una dosis inicial baja de tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén en pacientes con insuficiencia renal y monitoree para detectar eventos adversos como depresión respiratoria y sedación.

3.1.9.7 CLOB-X® SHAMPOO

Expediente : 19950400
Radicado : 2016181260 / 2017121623
Fecha : 25/08/2017
Interesado : Galderma de Colombia S.A.

Composición: Cada 100 g de Shampoo contiene 0,05g de propionato de Clodetasol

Forma farmacéutica: Emulsión

Indicaciones: Psoriasis del cuero cabelludo

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Niños menores de 18 años, micosis del cuero cabelludo, infecciones bacterianas o viricas del cuero cabelludo. Embarazo y lactancia.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017008426, emitido mediante Acta No. 08 de 2017, numeral 3.1.9.12, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de efectos adversos
- Inserto versión 9.1, 06/2015
- Información para prescribir versión 9.1, 06/2015.

Nueva dosificación:
Posología

Hay que aplicar el champú Clobex 500 $\mu\text{g/g}$ directamente sobre el cuero cabelludo seco una vez al día; es importante abarcar bien y masajear las lesiones. Una cantidad equivalente a una cucharada y media (aproximadamente 7.5 ml) por aplicación es suficiente para abarcar todo el cuero cabelludo.

La dosis total no debe exceder los 50 g por semana.

Método de administración

Solamente para uso cutáneo en el cuero cabelludo.

Después de la aplicación, el champú Clobex 500 $\mu\text{g/g}$ debe mantenerse durante 15 minutos. Hay que lavar las manos de forma minuciosa tras la aplicación. Después de 15 minutos, hay que enjuagar el producto por completo con agua, o bien el lavado del cabello es posible mediante una cantidad adicional de champú regular. Enseguida, el secado del cabello puede realizarse como de costumbre.

El tratamiento debe tener una duración máxima de 4 semanas. Al observar los primeros resultados clínicos, las aplicaciones deben ser espaciadas o, si es necesario, se debe cambiar por un tratamiento alternativo. Si no se observa mejoría a las cuatro semanas, la reevaluación del diagnóstico puede ser necesaria.

El uso de ciclos repetidos del champú Clobex 500 $\mu\text{g/g}$ puede ayudar a controlar las exacerbaciones durante la supervisión médica rutinaria del paciente.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al ingrediente farmacéutico activo o a alguno de los excipientes.

El champú Clobex 500 $\mu\text{g/g}$ no debe aplicarse sobre aquellas zonas de la piel afectadas por infecciones bacterianas, víricas (varicela, herpes simple, herpes zoster), fúngicas o parasitarias, heridas ulcerosas y trastornos específicos de la piel (tuberculosis cutánea, trastornos causados por sífilis).

Hay que evitar la aplicación del champú Clobex 500 $\mu\text{g/g}$ en ojos y párpados (riesgo de glaucoma y cataratas).

Niños menores de 18 años de edad.

Advertencias especiales y precauciones de uso

Hay posibilidad de hipersensibilidad a los corticosteroides. Por lo tanto, el uso de propionato de clobetasol no es recomendable en pacientes con hipersensibilidad a otros corticosteroides.

El tratamiento continuo a largo plazo con corticosteroides, el uso de cofias oclusivas y el tratamiento de superficies grandes, en particular en los niños, puede favorecer la absorción y conducir a un mayor riesgo de toxicidad sistémica. En tales casos, la supervisión médica debe aumentar y los pacientes pueden someterse a una exploración periódica que evalúe la supresión del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HPA). La absorción sistémica de corticosteroides tópicos como consecuencia del uso prolongado, en particular en superficies grandes, ha provocado supresión adrenal reversible con posible insuficiencia glucocorticosteroide y manifestaciones del síndrome de Cushing en algunos pacientes. Tales efectos sistémicos se resuelven tras la interrupción del tratamiento. Empero, la interrupción brusca puede provocar una insuficiencia suprarrenal aguda, sobre todo en niños.

Hay que utilizar los corticosteroides tópicos con precaución, ya que puede existir tolerancia (taquifilaxia), así como toxicidad local, a saber piel atrofiada, infección y telangiectasias cutáneas.

El champú Clobex 500 µg/g solo está previsto para el tratamiento de la psoriasis del cuero cabelludo y no se debe utilizar para el tratamiento de otras zonas de la piel. En particular, el uso del champú Clobex 500 µg/g sobre la cara, zonas intertriginosas (axilas y regiones genitoanales) y en otras superficies erosivas de la piel no es recomendable, ya que el riesgo de efectos secundarios como alteraciones atróficas, telangiectasias, dermatitis inducida por corticosteroides o infección secundaria podría aumentar. La cara, más que otras zonas del cuerpo, puede presentar variaciones atróficas después del tratamiento prolongado con corticosteroides potentes de aplicación tópica.

En raros casos, el tratamiento (o interrupción) de la psoriasis con corticosteroides provoca psoriasis pustulosa generalizada después de una aplicación tópica intensiva y prolongada.

El uso de propionato de clobetasol no es recomendable en pacientes con acné vulgar, rosácea o dermatitis perioral.

La interrupción brusca del tratamiento con propionato de clobetasol puede conllevar un riesgo de rebote o de recaída. Por lo tanto, la supervisión médica debe continuar durante el período posterior al tratamiento.

Si el champú Clobex 500 µg/g entra en el ojo, hay que enjuagar con abundante cantidad de agua.

Hay que instruir a los pacientes sobre el uso del champú Clobex 500 µg/g durante el mínimo tiempo necesario para la consecución de los resultados deseados. Si aparecen signos de intolerancia local, se debe suspender la aplicación hasta su desaparición. Si aparecen signos de hipersensibilidad, hay que cesar la aplicación de inmediato.

Hay que enjuagar por completo el champú con propionato de clobetasol para impedir la interacción con otros productos capilares, como los tintes.

Población pediátrica

La absorción sistémica de corticosteroides tópicos también puede conllevar retraso en el crecimiento para este grupo. El uso del champú Clobex 500 µg/g no es recomendable en niños y adolescentes entre 2 y 18 años de edad.

Si el champú Clobex 500 µg/g se utiliza en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, se requerirá una revisión semanal del tratamiento.

Nuevos efectos adversos:

Efectos secundarios posibles Como todos los medicamentos, éste puede causar efectos secundarios, aunque no todas las personas los presentan.

El champú Clobex puede causar los siguientes efectos secundarios:

Efecto secundario común (puede afectar a 1 de 10 personas):

- Sensación de quemazón en la piel
- Inflamación de uno o más folículos capilares

Efectos secundarios no comunes (puede afectar a 1 de 100 personas):

- Se han observado trastornos endocrinos (tales como supresión suprarrenal, síndrome de Cushing) con esteroides tópicos potentes, especialmente al aplicar en grandes áreas superficiales o al utilizar por periodos prolongados.
- Ardor o picazón ocular
- Irritación ocular
- Sensación de tirantez ocular
- Glaucoma

Hipersensibilidad

- Cefalea
- Dolor en la piel
- Molestia cutánea
- Irritación
- Acné
- Edema cutáneo
- Telangiectasia (las venas bajo la superficie de la piel pueden volverse más notables)
- Empeoramiento de la psoriasis
- Pérdida de cabello
- Resequedad de la piel
- Urticaria
- Atrofia cutánea
- Irritación cutánea
- Rigidez de la piel
- Dermatitis alérgica por contacto
- Eritema
- Erupción

Irritación, picazón, urticaria, vasos visibles pequeños o adelgazamiento de la piel alrededor de las áreas tratadas.

Por lo general son de naturaleza leve a moderada.

- Si tiene algún síntoma de intolerancia local, como sensación de quemazón o enrojecimiento en las áreas que hayan sido tratadas, no utilice el champú Clobex hasta que estos síntomas hayan desaparecido.
- **Suspenda el uso de este medicamento y comuníquelo a su médico lo antes posible si nota que la enfermedad empeora durante el tratamiento (es muy**

probable que ocurra si ha utilizado el champú Clobex por un periodo mayor al prescrito) o si ha experimentado inflamación en los párpados, rostro o labios, ya que puede ser alérgico al producto o tener una infección cutánea.

- Al utilizar grandes cantidades o dejar el producto en el cuero cabelludo por más de 15 minutos puede ocurrir lo siguiente:
 - o La piel puede adelgazarse de manera que se puede dañar más fácilmente.
 - o Al permitir que el principio activo pase a través de la piel se pueden afectar otras partes del organismo, especialmente en niños o durante el embarazo.
- Lapsos repetidos de uso de esteroides tópicos pueden provocar erupciones pustulares (espinillas grandes) y cambios en el crecimiento del cabello y el color de la piel. Las estrías y púrpura (hematomas) pueden ser notables.
- En caso de padecer rosácea (eritema facial asociado con rubefacción de la piel y posibles papulopústulas) la aplicación del champú Clobex en el rostro puede provocar que la enfermedad empeore.
- La aplicación del champú Clobex en el rostro puede inducir dermatitis perioral (erupción con puntos rojos alrededor de la boca).
- La aplicación del champú Clobex en la piel puede provocar un adelgazamiento de la piel y, por lo tanto, nunca debe utilizarse en el rostro o en otras áreas de la piel que no sean el cuero cabelludo.
- Para evitar una interacción con el color del cabello, como los cambios de color, el champú Clobex debe enjuagarse de manera suficiente.
- Si presenta una incomodidad que no pueda entender, comuníquelo a su médico lo antes posible.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 08 de 2017, numeral 3.1.9.12., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

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

Modificación de dosificación.



- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Modificación de efectos adversos**

Nueva dosificación:

Posología

Hay que aplicar el champú Clobex 500 µg/g directamente sobre el cuero cabelludo seco una vez al día; es importante abarcar bien y masajear las lesiones. Una cantidad equivalente a una cucharada y media (aproximadamente 7.5 ml) por aplicación es suficiente para abarcar todo el cuero cabelludo.

La dosis total no debe exceder los 50 g por semana.

Método de administración

Solamente para uso cutáneo en el cuero cabelludo.

Después de la aplicación, el champú Clobex 500 µg/g debe mantenerse durante 15 minutos. Hay que lavar las manos de forma minuciosa tras la aplicación. Después de 15 minutos, hay que enjuagar el producto por completo con agua, o bien el lavado del cabello es posible mediante una cantidad adicional de champú regular. Enseguida, el secado del cabello puede realizarse como de costumbre.

El tratamiento debe tener una duración máxima de 4 semanas. Al observar los primeros resultados clínicos, las aplicaciones deben ser espaciadas o, si es necesario, se debe cambiar por un tratamiento alternativo. Si no se observa mejoría a las cuatro semanas, la reevaluación del diagnóstico puede ser necesaria.

El uso de ciclos repetidos del champú Clobex 500 µg/g puede ayudar a controlar las exacerbaciones durante la supervisión médica rutinaria del paciente.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al ingrediente farmacéutico activo o a alguno de los excipientes.

El champú Clobex 500 µg/g no debe aplicarse sobre aquellas zonas de la piel afectadas por infecciones bacterianas, víricas (varicela, herpes simple, herpes zoster), fúngicas o parasitarias, heridas ulcerosas y trastornos específicos de la piel (tuberculosis cutánea, trastornos causados por sífilis).

Hay que evitar la aplicación del champú Clobex 500 µg/g en ojos y párpados (riesgo de glaucoma y cataratas).

Niños menores de 18 años de edad.

Advertencias especiales y precauciones de uso

Hay posibilidad de hipersensibilidad a los corticosteroides. Por lo tanto, el uso de propionato de clobetasol no es recomendable en pacientes con hipersensibilidad a otros corticosteroides.

El tratamiento continuo a largo plazo con corticosteroides, el uso de cofias oclusivas y el tratamiento de superficies grandes, en particular en los niños, puede favorecer la absorción y conducir a un mayor riesgo de toxicidad sistémica. En tales casos, la supervisión médica debe aumentar y los pacientes pueden someterse a una exploración periódica que evalúe la supresión del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HPA). La absorción sistémica de corticosteroides tópicos como consecuencia del uso prolongado, en particular en superficies grandes, ha provocado supresión adrenal reversible con posible insuficiencia glucocorticoesteroide y manifestaciones del síndrome de Cushing en algunos pacientes. Tales efectos sistémicos se resuelven tras la interrupción del tratamiento. Empero, la interrupción brusca puede provocar una insuficiencia suprarrenal aguda, sobre todo en niños.

Hay que utilizar los corticosteroides tópicos con precaución, ya que puede existir tolerancia (taquifilaxia), así como toxicidad local, a saber piel atrofiada, infección y telangiectasias cutáneas.

El champú Clobex 500 µg/g solo está previsto para el tratamiento de la psoriasis del cuero cabelludo y no se debe utilizar para el tratamiento de otras zonas de la piel. En particular, el uso del champú Clobex 500 µg/g sobre la cara, zonas intertriginosas (axilas y regiones genitoanales) y en otras superficies erosivas de la piel no es recomendable, ya que el riesgo de efectos secundarios como alteraciones atróficas, telangiectasias, dermatitis

inducida por corticosteroides o infección secundaria podría aumentar. La cara, más que otras zonas del cuerpo, puede presentar variaciones atróficas después del tratamiento prolongado con corticosteroides potentes de aplicación tópica.

En raros casos, el tratamiento (o interrupción) de la psoriasis con corticosteroides provoca psoriasis pustulosa generalizada después de una aplicación tópica intensiva y prolongada.

El uso de propionato de clobetasol no es recomendable en pacientes con acné vulgar, rosácea o dermatitis perioral.

La interrupción brusca del tratamiento con propionato de clobetasol puede conllevar un riesgo de rebote o de recaída. Por lo tanto, la supervisión médica debe continuar durante el período posterior al tratamiento.

Si el champú Clobex 500 µg/g entra en el ojo, hay que enjuagar con abundante cantidad de agua.

Hay que instruir a los pacientes sobre el uso del champú Clobex 500 µg/g durante el mínimo tiempo necesario para la consecución de los resultados deseados. Si aparecen signos de intolerancia local, se debe suspender la aplicación hasta su desaparición. Si aparecen signos de hipersensibilidad, hay que cesar la aplicación de inmediato.

Hay que enjuagar por completo el champú con propionato de clobetasol para impedir la interacción con otros productos capilares, como los tintes.

Población pediátrica

La absorción sistémica de corticosteroides tópicos también puede conllevar retraso en el crecimiento para este grupo. El uso del champú Clobex 500 µg/g no es recomendable en niños y adolescentes entre 2 y 18 años de edad.

Si el champú Clobex 500 µg/g se utiliza en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, se requerirá una revisión semanal del tratamiento.

Nuevos efectos adversos:

Efectos secundarios posibles Como todos los medicamentos, éste puede causar efectos secundarios, aunque no todas las personas los presentan.

El champú Clobex puede causar los siguientes efectos secundarios:

Efecto secundario común (puede afectar a 1 de 10 personas):

- Sensación de quemazón en la piel
- Inflamación de uno o más folículos capilares

Efectos secundarios no comunes (puede afectar a 1 de 100 personas):

- Se han observado trastornos endocrinos (tales como supresión suprarrenal, síndrome de Cushing) con esteroides tópicos potentes, especialmente al aplicar en grandes áreas superficiales o al utilizar por periodos prolongados.
- Ardor o picazón ocular
- Irritación ocular
- Sensación de tirantez ocular
- Glaucoma
- Hipersensibilidad
- Cefalea
- Dolor en la piel
- Molestia cutánea
- Irritación
- Acné
- Edema cutáneo
- Telangiectasia (las venas bajo la superficie de la piel pueden volverse más notables)
- Empeoramiento de la psoriasis
- Pérdida de cabello
- Resequedad de la piel
- Urticaria
- Atrofia cutánea
- Irritación cutánea
- Rigidez de la piel

- Dermatitis alérgica por contacto
- Eritema
- Erupción

Irritación, picazón, urticaria, vasos visibles pequeños o adelgazamiento de la piel alrededor de las áreas tratadas.

Por lo general son de naturaleza leve a moderada.

- Si tiene algún síntoma de intolerancia local, como sensación de quemazón o enrojecimiento en las áreas que hayan sido tratadas, no utilice el champú Clobex hasta que estos síntomas hayan desaparecido.
- Suspenda el uso de este medicamento y comunique a su médico lo antes posible si nota que la enfermedad empeora durante el tratamiento (es muy probable que ocurra si ha utilizado el champú Clobex por un periodo mayor al prescrito) o si ha experimentado inflamación en los párpados, rostro o labios, ya que puede ser alérgico al producto o tener una infección cutánea.
- Al utilizar grandes cantidades o dejar el producto en el cuero cabelludo por más de 15 minutos puede ocurrir lo siguiente:
 - o La piel puede adelgazarse de manera que se puede dañar más fácilmente.
 - o Al permitir que el principio activo pase a través de la piel se pueden afectar otras partes del organismo, especialmente en niños o durante el embarazo.
- Lapsos repetidos de uso de esteroides tópicos pueden provocar erupciones pustulares (espinillas grandes) y cambios en el crecimiento del cabello y el color de la piel. Las estrías y púrpura (hematomas) pueden ser notables.
- En caso de padecer rosácea (eritema facial asociado con rubefacción de la piel y posibles papulopústulas) la aplicación del champú Clobex en el rostro puede provocar que la enfermedad empeore.
- La aplicación del champú Clobex en el rostro puede inducir dermatitis perioral (erupción con puntos rojos alrededor de la boca).

- La aplicación del champú Clobex en la piel puede provocar un adelgazamiento de la piel y, por lo tanto, nunca debe utilizarse en el rostro o en otras áreas de la piel que no sean el cuero cabelludo.
- Para evitar una interacción con el color del cabello, como los cambios de color, el champú Clobex debe enjuagarse de manera suficiente.
- Si presenta una incomodidad que no pueda entender, comuníquelo a su médico lo antes posible.

Adicionalmente, la Sala recomienda negar el prospecto: información para el paciente dado que incluye el ítem uso en niños y adolescentes en forma contradictoria.

3.1.9.8. ABRAXANE

Expediente : 20064116
Radicado : 2016084649
Fecha : 25/07/2017
Interesado : Industrial Farmaceutica Union de Vertices de Tecnofarma S.A.

Composición: Cada frasco vial contiene 100mg de Paclitaxel en Nano Particulas

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado

Indicaciones:

- Cáncer de mama metastásico: está indicado para tratar el cáncer de mama en caso de fracasar la quimioterapia combinada para la enfermedad metastásica o la recidiva dentro de los 6 meses de quimioterapia adyuvante. El tratamiento previo debe haber incluido una antraciclina, a menos que ésta esté clínicamente contraindicada.

- Cáncer de pulmón no microcítico: está indicado como alternativo en el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico en combinación con carboplatino en pacientes que no son candidatos para cirugía curativa o terapia de radiación.

- Adenocarcinoma de páncreas metastásico: está indicado para el tratamiento de adenocarcinoma de páncreas metastásico en combinación con Gemcitabina

Contraindicaciones: Abraxane® no debería administrarse a pacientes con un recuento de neutrófilos inicial inferior a 1.500 células / mm³. el medicamento no

debería administrarse nuevamente a pacientes que tuvieron una reacción de hipersensibilidad severa a abraxane®

Precauciones: se debe realizar un monitoreo en busca de mielotoxicidad por medio de hemogramas completos de forma frecuente. no administrar Abraxane® a pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos (ANC) basal inferior a 1.500 células / mm³ en caso de presentarse neutropenia severa (< 500 células / mm³ durante siete días o más) en el transcurso del tratamiento con Abraxane®, reducir la dosis de Abraxane® en los ciclos posteriores en pacientes con MBC o NSCLC.

Advertencias: la supresión de la médula ósea (principalmente neutropenia) depende de la dosis y es una toxicidad limitante de dosis de Abraxane® en estudios clínicos, la neutropenia grado 3 - 4 ocurrió en el 34% de pacientes con cáncer de mama metastásico y en el 47% de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la comisión revisora conceptuar acerca del Inserto a V2, en cuanto a Dosificación y Administración ítems: 2.3 (adenocarcinoma del páncreas); 2.4 (dosificación en pacientes con insuficiencia hepática); 2.5 (recomendaciones de reducción de la dosis/discontinuación); 2.6 (precauciones de preparación y administración (Folios del 15 al 45). Allegado en radicado de la referencia

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:

- **Modificación de dosificación y administración**
- **Inserto a V2**

Nueva dosificación y administración

Cáncer de mama metastásico

Tras fracasar la quimioterapia combinada para el cáncer de mama metastásico o la recidiva dentro de los 6 meses de quimioterapia adyuvante, la dosis recomendada de ABRAXANE es 260 mg/m² administrados en forma intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

Cáncer de pulmón no microcítico

La dosis recomendada de Abraxane es 100 mg/m² administrada como infusión intravenosa durante 30 minutos en los días 1, 8 y 15 de cada ciclo.

de 21 días. Administrar carboplatino en el día 1 en cada ciclo de 21 días inmediatamente después de completar la administración de ABRAXANE.

Adenocarcinoma del páncreas

La dosis recomendada de Abraxane es 125 mg/m² administrada como infusión intravenosa durante 30-40 minutos en los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días. Administrar gemcitabina inmediatamente después de Abraxane en los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días.

Dosificación en pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve bilirrubina total mayor que el ULN y menor o igual a 1,5 x ULN y aspartato aminotransferasa [AST] menor o igual a 10 x ULN) independiente de la indicación.

No administrar Abraxane a pacientes con adenocarcinoma metastásico del páncreas que tenga insuficiencia hepática moderada severa.

No administrar Abraxane a pacientes con bilirrubina total mayor a 5 x ULN o AST mayor de 10 x ULN independiente de la indicación, ya que no se han estudiado a estos pacientes.

La tabla 1 muestra las recomendaciones de ajustes de la dosis para el primer curso de terapia.

Tabla 1: Recomendaciones de dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática

	Niveles de SGOT (AST)		Niveles de bilirrubina	DOSIS DE ABRAXANE ^a		
				MBC	NSCLC	Adenocarcinoma del Páncreas ^c
Leve	< 10 x ULN		> ULN a ≤ 1,25 x ULN	260 mg/m ²	100 mg/m ²	125 mg/m ²
Moderada	< 10 x ULN	Y	1,5 ≤ 3 x ULN	200 mg/m ²	80 mg/m ²	no recomendado
Severa	< 10 x ULN		3 ≤ 5 x ULN	130 mg/m ^{2b}	80 mg/m ^{2c}	no recomendado
	> 10 x ULN	O	> 5 x ULN	no recomendado	no recomendado	No recomendado

MBC = Cáncer de mama metastásico; NSCLC = Cáncer de pulmón no microcítico

a Las recomendaciones de dosificación son para el primer curso de terapia. La necesidad de un ajuste adicional de la dosis en los ciclos posteriores debe basarse en la tolerancia individual.

b El aumento de la dosis a 260 mg/m² en pacientes con cáncer de mama metastásico o a 100mg/m² en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico debe considerarse en ciclos subsiguientes si el paciente tolera la dosis reducida durante dos ciclos.

c Los pacientes con niveles de bilirrubina por encima del límite superior de normal fueron excluidos de los estudios clínicos para cáncer pancreático o de pulmón.

Recomendaciones de reducción de la dosis/Discontinuación

Cáncer de mama metastásico

En los pacientes que presentan neutropenia severa (neutrófilos <500 células/mm³ durante una semana o más) o neuropatía sensitiva severa durante el tratamiento con Abraxane®, debe reducirse la dosis a 220 mg/m² en los ciclos posteriores de Abraxane®. En caso de recurrencia de neutropenia severa o de neuropatía sensitiva severa, efectuar una nueva reducción de la dosis a 180 mg/m². En caso de neuropatía sensitiva de Grado 3, interrumpir el tratamiento hasta la resolución a Grado 1 ó 2 y a continuación reducir la dosis para todos los ciclos posteriores de Abraxane®

Cáncer de pulmón no microcítico

- No administrar Abraxane® en el día 1 del ciclo hasta que el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) sea al menos de 1.500 células/mm³ y el recuento plaquetario sea al menos de 100.000 células/mm³
- En pacientes que desarrollan trombocitopenia o neutropenia severa suspender el tratamiento hasta que los recuentos se recuperen a un recuento absoluto de neutrófilos de al menos 1.500 células/mm³ y un recuento de plaquetas de al menos 100.000 células/mm³, en el día 1 o un recuento absoluto de neutrófilos de al menos 500 células/mm³ y un recuento de plaquetas de al menos 50.000 células/mm³ en los días 8 o 15 del ciclo. Al reiniciar la dosis, reducir permanentemente las dosis de Abraxane® y carboplatino, tal como figura en la Tabla 2.
- Suspender Abraxane® en caso de neuropatía periférica de Grado 3-4. Retomar Abraxane® y carboplatino en dosis reducidas (ver Tabla 2) cuando la neuropatía periférica mejore a Grado 1 o se haya resuelto por completo.

Tabla 2. Reducciones de dosis permanentes en caso de reacciones adversas hematológicas y neurológicas en NSCLC

Reacción adversa	Frecuencia	Dosis de ABRAXANE® semanal (mg/m ²)	Dosis de Carboplatino cada 3 semanas (AUC mg·min/mL)
Fiebre neutropénica (ANC menor a 500/mm ³ con fiebre >38°C)	Primera	75	4,5
○ Retraso del próximo ciclo de más de 7 días en caso de ANC menor a 1500/mm ³	Segunda	50	3
○ ANC menor a 500/mm ³ durante más de 7 días	Tercera	Discontinuar tratamiento	
Recuento plaquetario menor a 50.000/mm ³	Primera	75	4,5
	Segunda	Discontinuar tratamiento	
Neuropatía sensorial severa – Grado 3 o 4	Primera	75	4,5
	Segunda	50	3
	Tercera	Discontinuar tratamiento	

Adenocarcinoma del páncreas

En la Tabla 3 se suministran las reducciones de los niveles de dosis para pacientes con adenocarcinoma del páncreas, según se hace referencia en las Tablas 4 y 5.

Tabla 3. Reducciones de los niveles de dosis para pacientes con adenocarcinoma del páncreas

Nivel de dosis	ABRAXANE® (mg/m ²)	Gemcitabina (mg/m ²)
Dosis completa	125	1000
1 ^{era} reducción de dosis	100	800
2 ^{da} reducción de dosis	75	600
Si se requiere reducción adicional de dosis	Discontinuar	Discontinuar

En la Tabla 4 se brindan las modificaciones de dosis recomendadas para neutropenia y trombocitopenia para pacientes con adenocarcinoma del páncreas.

Tabla 4. Recomendación y modificaciones de dosis para neutropenia y/o trombocitopenia al inicio de un ciclo o dentro de un ciclo para pacientes con adenocarcinoma del páncreas

Día del ciclo	ANC (células/mm ³)		Recuento de plaquetas (células/mm ³)	ABRAXANE®/Gemcitabina
Día 1	< 1500	○	< 100.000	Posponer las dosis hasta la recuperación
Día 8	500 a < 1000	○	50.000 a < 75.000	Reducir 1 nivel de dosis
	< 500	○	< 50.000	Suspender dosis

Día 15: Si las dosis del Día 8 se redujeron o se administraron sin modificación:				
	500 a < 1000	O	50.000 a < 75.000	Reducir 1 nivel de dosis del Día 8
	< 500	O	< 50.000	Suspender dosis
Día 15: Si las dosis del Día 8 se suspendieron:				
	≥ 1000	O	≥ 75.000	Reducir 1 nivel de dosis del Día 1
	500 a < 1000	O	50.000 a < 75.000	Reducir 2 niveles de dosis del Día 1
	< 500	O	< 50.000	Suspender dosis

Abreviaturas: ANC = recuento absoluto de neutrófilos

En la Tabla 5 se brindan las modificaciones de dosis recomendadas para otras reacciones adversas medicamentosas en pacientes con adenocarcinoma del páncreas.

Tabla 5. Modificaciones de la dosis para reacciones adversas de otras drogas en pacientes con adenocarcinoma de páncreas.

Reacción adversa medicamentosa	ABRAXANE®	Gemcitabina
Neutropenia febril: Grado 3 o 4	Suspender hasta que se resuelva la fiebre y ANC ≥ 1500; reanudar en el nivel de dosis inmediato inferior	
Neuropatía periférica: Grado 3 o 4	Suspender hasta que mejore a ≤ Grado 1; reanudar en el nivel de dosis inmediato inferior	Sin reducción de dosis
Toxicidad cutánea: Grado 2 o 3	Reducir al nivel de dosis inmediato inferior; discontinuar tratamiento si persiste la toxicidad	
Toxicidad gastrointestinal: Mucositis o diarrea grado 3	Suspender hasta que mejore a ≤ Grado 1; reanudar en el nivel de dosis inmediato inferior	

Precauciones de preparación y administración

Abraxane es un fármaco citotóxico y por lo tanto debe manipularse con precaución, al igual que ocurre con otros compuestos de paclitaxel potencialmente tóxicos. Se recomienda usar guantes. Si abraxane (Polvo liofilizado o suspensión reconstituida) entra en contacto con la piel, esta debe lavarse inmediatamente y a fondo con jabón y agua. Tras la exposición tópica a paclitaxel, las reacciones pueden incluir picazón ardor, rojez. Si abraxane entra en contacto con las membranas mucosas, estas deben lavarse a fondo con agua abundante.

Debido a la posibilidad de extravasación, es aconsejable monitorear de cerca el lugar de infusión por si esta se produce durante la administración del

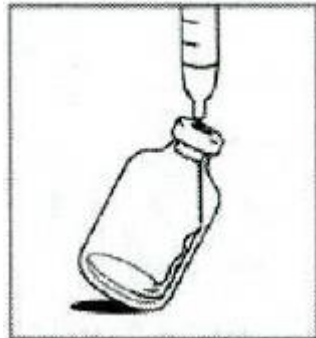
medicamento. Limitando el tiempo de infusión de abraxane a 30 minutos, de acuerdo a las instrucciones, se reduce la probabilidad de reacciones asociadas a la infusión.

No es necesaria una medicación previa para evitar las reacciones de hipersensibilidad antes de la administración de abraxane. Puede requerirse medicación previa en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad al abraxane. En los pacientes que hayan presentado una reacción de hipersensibilidad severa al Abraxane no debería reiniciarse la terapia con esta droga.

Preparación para administración intravenosa

Abraxane® se presenta como polvo liofilizado estéril para reconstitución antes de su uso. Para evitar errores, leer todas las instrucciones de preparación antes de la reconstitución.

1. En forma aséptica, reconstituir cada vial inyectando 20mL de solución de cloruro de sodio al 0.9% USP
2. Inyectar lentamente los 20mL de solución de cloruro de sodio al 0.9% USP, durante por lo menos 1 minuto, usando una jeringa estéril para dirigir el flujo de la solución hacia el interior de la pared del vial



3. No inyectar la solución de cloruro de sodio al 0.9%, USP directamente sobre el polvo liofilizado ya que se producirá espuma.
4. Una vez que se haya completado la inyección, dejar reposar el vial durante por lo menos 5 minutos para asegurar la humectación adecuada del polvo liofilizado.
5. Agitar suavemente y/o invertir el vial lentamente durante por lo menos 2 minutos hasta completar la disolución del polvo. Evitar la formación de espuma.
6. Si se forma espuma o grumos, se debe dejar reposar la solución durante por lo menos 15 minutos hasta que desaparezca la espuma.

Cada mL de formula reconstituida contiene 5mg/mL de paclitaxel (como nanopartículas de paclitaxel ligado a albúmina)

Calcular el volumen de dosis total exacta de suspensión de 5mg/mL necesaria para el paciente. $\text{Volumen dosis (mL)} = \text{Dosis total (mg)} / 5 \text{ (mg/mL)}$
La suspensión reconstituida debe tener un aspecto lechoso y homogéneo sin precipitados visibles. Si se observa precipitación o sedimentación, se debe invertir de nuevo el vial suavemente para asegurar la resuspensión completa antes de su uso. Descartar la suspensión reconstituida si se observan presipitados. Descartar cualquier parte no usada.

Injectar la cantidad apropiada de Abraxane reconstituido en una bolsa de infusión IV vacía, estéril [Recipientes de cloruro de polivinilo (PVC) con plasticidad, bolsa IV de tipo PVC o no PVC]. No es necesario el uso de envases de solución especiales sin DEHP o de sets de administración para preparar o administrar perfusiones de Abraxane®. No se recomienda el uso de filtros en línea.

Los medicamentos administrados por vía parenteral deben ser inspeccionados visualmente para detectar la presencia de partículas o cambios de coloración antes de su administración, si la suspensión y el envase lo permiten.

Estabilidad

Los viales sin abrir de Abraxane permanecen estables hasta la fecha indicada en el envase mientras se conserven a temperatura no mayor a 30°C en el envase original. El congelamiento o refrigeración no afectan negativamente la estabilidad del producto.

Estabilidad de la suspensión reconstituida en el vial

Abraxane® reconstituido en el vial debe usarse inmediatamente, pero puede mantenerse de 2°C a 8°C (36°F a 46°F) por un máximo de 8 horas, en caso de ser necesario. Si no se usa inmediatamente, cada vial de suspensión reconstituida debe colocarse nuevamente en el estuche original para protegerlo de la luz intensa. Descartar cualquier parte no usada.

Estabilidad de la suspensión reconstituida en la bolsa de infusión

La suspensión para infusión, cuando se prepara según las recomendaciones de la bolsa de infusión, debe usarse en forma inmediata, pero puede almacenarse a temperatura ambiente (aproximadamente 25°C) y a la luz por hasta 4 horas. Descartar cualquier parte no usada.

3.1.10 MODIFICACIÓN DE VÍA DE ADMINISTRACIÓN

3.1.10.1 AZACITIDINA 100 mg

Expediente : 20101081
Radicado : 2017071958
Fecha : 23/05/2017
Interesado : Gador S.A.S

Composición: Cada polla contiene 100mg de Azacitidina

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos que no se consideran aptos para el trasplante de células madre hematopoyéticas y que padecen: síndromes mielodisplásicos (smd) intermedios 2 y de alto riesgo, según el sistema internacional de puntuación pronóstica (ipss). Leucemia mielomonocítica crónica (Immc) con el 10 al 29 % de blastos medulares sin trastorno mieloproliferativo. Leucemia mieloide aguda (Ima) con el 20 al 30 % de blastos y displasia multilínea, según la clasificación de la organización mundial de la salud (oms).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al principio activo o a alguno de los excipientes. Tumores hepáticos malignos avanzados. Lactancia.

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 vía de administración.
- Inserto versión 002/2017

Nueva vía de administración:
Intravenosa (I.V.) y Subcutánea (S.C.)

CONCEPTO: Revisada la documentación allega, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar la información soporte para la nueva vía de administración independientemente del concepto de otras agencias.

Adicionalmente, la Sala considera que en contraindicaciones el interesado debe incluir embarazo

3.1.13 UNIFICACIONES

3.1.13.1. BICALUTAMIDA

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo Bicalutamida en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración:

Cada tableta recubierta contiene Bicalutamida 150 mg.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta.

Indicaciones:

Cáncer de próstata localmente avanzado: En pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado con riesgo elevado de progresión de la enfermedad, bien solo o como adyuvante a la prostatectomía radical o a la radioterapia

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Mujeres y Niños menores de 18 años.
- Administración concomitante con la Terfenadina, el Astemizol o la Cisaprida.

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Bicalutamida es ampliamente metabolizado en hígado. Los datos sugieren que la eliminación puede ser más lenta en sujetos con insuficiencia hepática grave y que podría conducir a su mayor acumulación; por consiguiente, este fármaco debe emplearse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave.

Se han notificado casos de hospitalización o muerte por lesión hepática grave (insuficiencia hepática) después de la comercialización en asociación con el uso de bicalutamida. La hepatotoxicidad en estos informes generalmente ocurrió dentro de los primeros tres a cuatro meses de tratamiento. En ensayos clínicos controlados se produjeron hepatitis o aumentos marcados en las enzimas hepáticas que condujeron a la

interrupción del fármaco en aproximadamente el 1% de los pacientes tratados con bicalutamida.

Los niveles séricos de transaminasas deben medirse antes de comenzar el tratamiento con bicalutamida, a intervalos regulares durante los primeros cuatro meses de tratamiento y periódicamente después. Si aparecen síntomas clínicos o signos sugestivos de disfunción hepática (por ejemplo, náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia, síntomas de tipo gripal, orina oscura, ictericia o sensibilidad en el cuadrante superior derecho), deben medirse inmediatamente las transaminasas séricas. Si en algún momento un paciente tiene ictericia, o su ALT se eleva por encima de dos veces el límite superior de la normalidad, bicalutamida debe ser interrumpido inmediatamente con seguimiento cercano de la función hepática.

De forma poco frecuente se ha observado enfermedad pulmonar intersticial con bicalutamida; la terapia con este fármaco debe interrumpirse si tales cambios se presentan. Ocasionalmente, se han notificado fallecimientos.

Se ha mostrado que bicalutamida inhibe el citocromo P450 (CYP 3A4), por lo tanto se debe tener precaución cuando se administre concomitantemente con fármacos metabolizados predominantemente por tal CYP 3A4.

Se debe considerar la interrupción del tratamiento con bicalutamida en pacientes que presenten progresión objetiva de la enfermedad junto con PSA elevado.

Se recomienda monitorizar periódicamente la función cardíaca en los pacientes con cardiopatías que estén siendo tratados con 150 mg de bicalutamida.

Dado que no hay experiencia con el uso de bicalutamida en pacientes con deterioro grave de la función renal (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), dicho fármaco sólo debería usarse con precaución en estos pacientes.

El tratamiento de deprivación androgénica puede prolongar el intervalo QT. En pacientes con antecedentes o con factores de riesgo de prolongación del intervalo QT y en pacientes que reciben medicamentos concomitantes que podrían prolongar el intervalo QT, los profesionales sanitarios deben evaluar el balance beneficio/riesgo incluyendo el riesgo potencial de Torsade des Pointes antes de iniciar el tratamiento con bicalutamida.

En ensayos clínicos con bicalutamida 150 mg como agente único para el cáncer de próstata, se han reportado ginecomastia y dolor de seno en hasta un 38% y 39% de los pacientes, respectivamente.

La terapia androgénica puede causar cambios morfológicos en los espermatozoides. Aunque el efecto de bicalutamida en la morfología del espermatozoide no ha sido evaluado y no se han notificado estos cambios en pacientes que fueron tratados con bicalutamida, los pacientes y/o sus parejas deberán utilizar métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento con este medicamento y durante 130 días después de finalizar el tratamiento.

Advertencia sobre 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.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Bicalutamida está contraindicado en mujeres y no debe administrarse durante el embarazo. No hay datos en humanos sobre el uso de bicalutamida en mujeres embarazadas. En estudios de reproducción animal, la administración oral de bicalutamida a ratas embarazadas durante la organogénesis causó un desarrollo anormal de los órganos reproductivos en fetos machos en exposiciones aproximadamente 0,7 a 2 veces la exposición humana a la dosis recomendada.

Lactancia

Bicalutamida está contraindicado en mujeres y no debe administrarse durante el periodo de lactancia. No hay información disponible sobre la presencia de bicalutamida en la leche humana, ni sobre los efectos sobre el lactante amamantado ni sobre la producción de leche. La bicalutamida se ha detectado en la leche de ratas.

Fertilidad

En estudios realizados con animales, se ha observado un deterioro reversible de la fertilidad masculina. Los efectos a largo plazo de bicalutamida sobre la fertilidad masculina no han sido estudiados. En los hombres, debe presumirse un periodo de reducción de la fertilidad o de infertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Bicalutamida podría afectar a las habilidades de los pacientes para conducir vehículos o utilizar máquinas; por lo tanto, debe considerarse que, ocasionalmente, puede producirse somnolencia, por lo que los pacientes afectados deben actuar con precaución

Dosificación y Grupo Etario:

Posología

Hombres adultos incluyendo pacientes de edad avanzada

150 mg una vez al día durante un periodo mínimo de tratamiento de 2 años o hasta que la enfermedad progrese.

Población pediátrica

Este medicamento está contraindicado en niños y adolescentes menores de 18 años.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. No hay experiencia con el uso de bicalutamida en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), por lo cual, este medicamento sólo debería usarse con precaución en estos pacientes.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Puede producirse incremento de la acumulación en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave.

Forma de administración

Los comprimidos deben ser tragados enteros con ayuda de un poco de agua.

Vía de Administración: Oral.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Estudios “in vitro” han mostrado que R-bicalutamida es un inhibidor de CYP 3A4, con efectos inhibidores menores en la actividad de CYP 2C9, 2C19 y 2D6.

Aunque estudios “in vitro” han sugerido un potencial de bicalutamida para inhibir el citocromo 3A4, algunos estudios clínicos muestran que no es probable que la magnitud de cualquier inhibición sea de importancia clínica.

Los estudios “in vitro” han demostrado que bicalutamida puede desplazar al anticoagulante cumarínico warfarina de sus lugares de unión a proteínas; por tanto, se recomienda que si se inicia el tratamiento con bicalutamida en pacientes que ya están recibiendo anticoagulantes cumarínicos, debe monitorizarse estrechamente el tiempo de protrombina.

Aunque estudios clínicos que utilizaron antipirina como un marcador de la actividad del citocromo P450 (CYP) no mostraron evidencia de una potencial interacción de fármacos con bicalutamida 150 mg, la exposición (AUC) media de midazolam se incrementó hasta un 80% tras la administración concomitante de bicalutamida 150 mg durante 28 días. Para fármacos con un índice terapéutico estrecho un incremento como éste podría ser relevante; por lo tanto, está contraindicado el uso concomitante de terfenadina, astemizol y cisaprida y se debe tener precaución con la coadministración de bicalutamida 150 mg con compuestos tales como ciclosporina y antagonistas del calcio. Se puede requerir reducción de la dosis para dichos fármacos, particularmente si existe evidencia de un efecto aumentado o adverso del fármaco. Para ciclosporina, se recomienda monitorizar estrechamente las concentraciones plasmáticas y el estado clínico tras el inicio o el cese de la terapia con bicalutamida.

Se debe tener precaución cuando se prescriba bicalutamida 150 mg con otros fármacos que puedan inhibir la oxidación del fármaco por ejemplo, cimetidina y ketoconazol. En teoría, esto podría originar un incremento de las concentraciones plasmáticas de bicalutamida, lo cual teóricamente podría conducir a un aumento de las reacciones adversas.

Se debe valorar cuidadosamente el uso concomitante de bicalutamida con medicamentos que prolongan el intervalo QT o medicamentos capaces de inducir Torsade des Pointes, tales como antiarrítmicos clase IA (por ejemplo: quinidina, disopiramida) o clase III (por ejemplo: amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacino, antipsicóticos, etc., ya que el tratamiento de privación androgénica también puede prolongar el intervalo QT.

Efectos Adversos:

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1 Frecuencia de las Reacciones Adversas

Frecuencia	Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas
Muy frecuentes (≥1/10)	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema
	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia
	Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Ginecomastia y sensibilidad mamaria ^a
Frecuentes (≥1/100 <1/10)	Exploraciones complementarias	Aumento de peso
	a Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia
	Trastornos del sistema nervioso	Mareos, somnolencia
	Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, estreñimiento, dispepsia, flatulencia, náuseas
	Trastornos renales y urinarios	Hematuria
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia, hirsutismo/recrecimiento de pelo, sequedad cutánea ^b , prurito
	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito
	Trastornos vasculares	Sofoco
	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor torácico, edema
	Trastornos hepato biliares	Hepatotoxicidad, ictericia, hipertransaminasemia ^c
Poco frecuentes (≥1/1.000 <1/100)	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Enfermedad pulmonar intersticial ^d . Se han notificado fallecimientos
	a Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad, angioedema, urticaria
	Trastornos hepato biliares	Falla hepática ^e . Se han notificado fallecimientos
Raras (≥1/10.000 <1/1.000)	a Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Reacción de fotosensibilidad
	Trastornos cardíacos	Prolongación del intervalo QT

^a. La mayoría de los pacientes que reciben bicalutamida 150 mg como monoterapia experimentan ginecomastia y/o dolor de mama. En los estudios, estos síntomas fueron considerados graves hasta en un 5% de los pacientes. La ginecomastia puede no resolverse espontáneamente tras la interrupción de la terapia, particularmente después de un tratamiento prolongado.

^b. Debido a las convenciones de codificación empleadas en los estudios EPC, los acontecimientos adversos de “sequedad cutánea” fueron codificados bajo el término

COSTART de “exantema”. Por lo tanto, no se puede determinar un identificador de frecuencia para la dosis de 150 mg por separado.

^c. Los cambios hepáticos raramente son graves y con frecuencia han sido transitorios, desapareciendo o mejorando con la terapia continuada o tras su interrupción.

^d. Se ha recogido como reacción adversa al medicamento tras la revisión de datos post-comercialización. La frecuencia ha sido determinada a partir de la incidencia de acontecimientos adversos de neumonía intersticial notificados en el periodo de tratamiento aleatorizado de los estudios EPC de 150 mg.

^e. Se ha recogido como reacción adversa al medicamento tras la revisión de datos post-comercialización. La frecuencia ha sido determinada a partir de la incidencia de acontecimientos adversos de falla hepática notificados en pacientes que recibían tratamiento en la rama abierta de bicalutamida de los estudios EPC de 150 mg.

Condición de Venta: Con formula facultativa.

3.1.13.2. TOBRAMICINA

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo concentraciones y formas farmacéuticas descritas a continuación:

Principio activo: Tobramicina

Concentración:

Solución para nebulización	Cada 1 ml contiene Tobramicina 60 mg
Solución para nebulización	Cada 4 ml contiene Tobramicina 300 mg
Polvo Liofilizado	Cada 5ml contiene Tobramicina 300 mg
Polvo para inhalación en cápsulas duras	Cada cápsula dura contiene 28 mg de Tobramicina

Forma farmacéutica:

Solución para nebulización
Polvo Liofilizado
Polvo para inhalación en cápsulas duras

Indicaciones:

Está indicado para el tratamiento de las infecciones pulmonares por *Pseudomona aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística (FQ) de 6 años en adelante.

Contraindicaciones: Alimentos - Invima

Está contraindicada en todos los pacientes con hipersensibilidad a la Tobramicina, a cualquier otro aminoglucósido o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias y Precauciones

- Se han notificado casos de ototoxicidad, manifestada como toxicidad auditiva (pérdida de la capacidad auditiva) y toxicidad vestibular, con aminoglucósidos parenterales. La toxicidad auditiva puede manifestarse por vértigo, ataxia, mareos o acúfenos. En estos pacientes se debe pensar en realizar una evaluación audiológica y vigilar las concentraciones séricas de tobramicina. En casos de ototoxicidad se debe interrumpir temporalmente la administración de Tobramicina Inhalada.
- El medicamento debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal conocida o sospechada, y deben controlarse las concentraciones séricas de tobramicina, p. ej. se deben realizar controles de los niveles séricos tras dos o tres administraciones para así ajustar la dosis si fuese necesario, y también en intervalos de tres o cuatro días durante el tratamiento. En el caso de cambios en la función renal, se deben realizar controles de los niveles séricos con más frecuencia y la dosis o los intervalos entre dosis deben ajustarse. Se deben determinar las concentraciones de urea y creatinina al inicio y cada 6 ciclos completos.
- Los pacientes que estén recibiendo un tratamiento parenteral concomitante con aminoglucósidos deben ser cuidadosamente controlados debido al riesgo de toxicidad acumulativa.
- La administración por vía inhalatoria de medicamentos puede ser causa de broncoespasmo, hecho que se ha descrito con la tobramicina inhalada. La primera dosis de Tobramicina vía inhalada debe administrarse bajo supervisión, después de utilizar un broncodilatador si éste forma parte del régimen actual del paciente. Se debe medir el FEV1 antes y después de la inhalación de Tobramicina.
- Si se sospecha de una reacción alérgica, debe interrumpirse su uso.
- Precaución si hay tos continua inducida por el tratamiento (Más frecuente en niños menores de 13 años).
- Precaución en los pacientes en los que se sospechen trastornos neuromusculares como miastenia grave o enfermedad de Parkinson.
- Precaución en los pacientes con hemoptisis clínicamente significativa: se debe pensar en evaluar los beneficios y los riesgos.
- **Riesgo teórico de resistencia de P. aeruginosa a la tobramicina intravenosa.**

Interacciones:

Debe evitarse el uso concurrente o secuencial de Tobramicina Inhalada con otros medicamentos con potencial nefrotóxico u ototóxico.

No se recomienda el uso concomitante de tobramicina inhalada con diuréticos (tales como ácido etacrínico, furosemida, urea o manitol intravenoso). Tales compuestos pueden incrementar la toxicidad de los aminoglucósidos alterando las concentraciones antibióticas en suero y tejido.

Otros medicamentos que se ha observado incrementan la toxicidad potencial de aminoglucósidos administrados parenteralmente, incluyen:

- Anfotericina B, cefalotina, ciclosporina, tacrolimus, polimixinas (riesgo de aumentar la nefrotoxicidad).
- Compuestos de platino (riesgo de aumentar la nefrotoxicidad y ototoxicidad).
- Anticolinesterasas, toxina botulínica (efectos neuromusculares).

Otros:

En estudios clínicos, los pacientes que recibieron tobramicina inhalada de forma concomitante con dornasa alfa, mucolíticos, β -agonistas, corticosteroides inhalados y otros antibióticos con actividad antipseudomonas orales o parenterales, mostraron acontecimientos adversos similares a los pacientes del grupo control.

Embarazo y Lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre el uso de tobramicina vía inhalatoria en mujeres embarazadas. Estudios en animales no indican que la tobramicina ejerza un efecto teratogénico. Sin embargo, los aminoglucósidos pueden causar daño fetal (p.ej. sordera congénita) cuando se alcanzan concentraciones sistémicas elevadas en mujeres embarazadas. La exposición sistémica tras la inhalación de Tobramicina es muy baja, sin embargo, no debe utilizarse durante el embarazo salvo que sea claramente necesario, es decir, cuando los beneficios para la madre superen los riesgos para el feto. Las pacientes que usen Tobramicina durante el embarazo, o se queden embarazadas mientras estén tomando Tobramicina, deben ser informadas del peligro potencial para el feto.

Lactancia

La tobramicina se excreta en la leche materna tras la administración sistémica. Se desconoce la cantidad de tobramicina que se excreta en la leche materna después de su administración por inhalación, aunque se

estima que será muy baja teniendo en cuenta la exposición sistémica baja. Dada la posible ototoxicidad y nefrotoxicidad en lactantes, se debe tomar la decisión entre terminar la lactancia o interrumpir el tratamiento con Tobramicina, teniendo en cuenta la importancia del tratamiento para la madre.

Fertilidad

En estudios en animales no se observó efecto sobre la fertilidad en machos y hembras tras la administración subcutánea.

Reacciones Adversas:

Polvo para inhalación en cápsulas duras - Resumen del perfil toxicológico:

Se ha evaluado la seguridad de Tobramicina Polvo para inhalación en cápsulas duras en 395 pacientes con fibrosis quística expuestos al menos a una dosis de Tobramicina Polvo para inhalación en cápsulas duras de 28 mg, lo que incluye a 273 que estuvieron expuestos durante tres ciclos (6 meses) de tratamiento. Cada ciclo se componía de 28 días de medicación (112 mg administrados dos veces al día) y 28 días sin medicación.

La población del análisis principal de la seguridad, aleatorizada en la proporción prevista de 3:2, se componía de 308 pacientes que recibieron Tobramicina Polvo para inhalación en cápsulas duras de 28 mg y de 209 pacientes tratados con solución de tobramicina para nebulización de 300 mg/5 ml en el estudio EAGER, un ensayo sin enmascaramiento en el que se comparó Tobramicina Polvo para inhalación en cápsulas duras de 28 mg con tobramicina solución para nebulización de 300 mg/5 ml durante 3 ciclos de tratamiento. Tanto en el grupo de Tobramicina Polvo para inhalación en cápsulas duras de 28 mg como en el de tobramicina solución para nebulización de 300 mg/5 ml, la exposición media al medicamento fue de 28-29 días en cada ciclo. La población del análisis de la seguridad complementario se componía de otros 87 pacientes tratados con Tobramicina Polvo para inhalación en cápsulas duras y 49 tratados con el placebo en el estudio EVOLVE, un ensayo con doble enmascaramiento en el primer ciclo de tratamiento y en el que se administraba luego Tobramicina Polvo para inhalación en cápsulas duras a todos los pacientes durante 2 ciclos más.

Con estas exposiciones, Tobramicina Polvo para inhalación en cápsulas duras de 28 mg se toleró generalmente bien. En el estudio EAGER, la clase de reacciones adversas (RA) más frecuente fue la de trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino. Tanto en el grupo de Tobramicina Polvo para inhalación en cápsulas duras de 28 mg como en el de solución de tobramicina para nebulización de 300 mg/5 ml las RA más frecuentes (por término preferido) fueron la tos y el trastorno pulmonar.

Durante el ciclo comparativo con placebo del estudio EVOLVE, la incidencia total de reacciones adversas fue más baja en el grupo de Tobramicina Polvo para inhalación en cápsulas duras de 28 mg que en el del placebo, salvo en el caso del dolor faringolaríngeo, la disfonía y la disgeusia.

En el estudio EVOLVE, ningún paciente notificó acontecimientos adversos relacionados con hipoacusia. Durante las pruebas audiológicas programadas se determinó que dos pacientes presentaban reducciones significativas de la capacidad auditiva (definida como una disminución de 10-15 dB en al menos dos frecuencias consecutivas o de 20 dB o más en una sola frecuencia). En el estudio EAGER, aproximadamente el 2% del conjunto de los pacientes notificaron síntomas auditivos, como acúfenos. En un subgrupo de pacientes del estudio EAGER que fueron sometidos a pruebas audiológicas periódicas, el 25,6% (Tobramicina Polvo para inhalación en cápsulas duras de 28 mg) y el 15,6% (solución de tobramicina para nebulización de 300 mg/5 ml) mostraron descensos respecto a los valores iniciales en alguna de las visitas (el 80% de los pacientes del subgrupo tenían evaluaciones auditivas normales al inicio). Sin embargo, la mayoría de estas alteraciones eran transitorias y se resolvieron antes de que finalizara el estudio. Cuatro pacientes del grupo tratado con Tobramicina Polvo para inhalación en cápsulas duras de 28 mg mostraron importantes descensos de la audición que fueron transitorios en tres de ellos y persistentes en uno. Menos del 3% de los pacientes de cada grupo mostraron signos de hipoacusia importante. Aplicando el criterio de una pérdida auditiva, en un oído cualquiera, de 10 dB en 3 frecuencias consecutivas, 15 dB en 2 frecuencias consecutivas o 20 dB en cualquier frecuencia, se consideró que presentaban ototoxicidad 3 pacientes del grupo de Tobramicina Polvo para inhalación en cápsulas duras de 28 mg y 2 pacientes del grupo de tobramicina para nebulización de 300 mg/5 ml (proporción equivalente a la de pacientes asignados aleatoriamente a cada grupo).

La tos es un síntoma frecuente de la fibrosis quística; se registró en el 42% de los pacientes al comienzo del estudio EAGER. Fue el acontecimiento adverso notificado con más frecuencia en ambos estudios clínicos. Es de destacar que las incidencias de broncoespasmo fueron similares entre los grupos de Tobramicina Polvo para inhalación en cápsulas duras de 28 mg, TOBI y el placebo. En el estudio EVOLVE, la tos fue más frecuente entre los pacientes que recibieron el placebo (26,5%) que entre los tratados con Tobramicina Polvo para inhalación en cápsulas duras de 28 mg (13%), mientras que en el estudio EAGER la proporción de pacientes que refirieron tos fue mayor en el grupo de Tobramicina Polvo para inhalación en cápsulas duras de 28 mg (48%) que en el de tobramicina para nebulización de 300 mg/5 ml (31%). Doce pacientes (4%) tratados con Tobramicina Polvo para inhalación en cápsulas duras de 28 mg abandonaron el estudio EAGER.

debido a episodios de tos, de los cuales cinco tuvieron tos como un acontecimiento adverso aislado, frente a dos pacientes (1%) en el grupo de solución de tobramicina para nebulización de 300 mg/5 ml. La tos asociada a Tobramicina Polvo para inhalación en cápsulas duras de 28 mg fue más frecuente durante la fase de medicación en cada uno de los tres ciclos terapéuticos.

Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos

Las reacciones adversas del estudio EAGER (Tabla 1) se presentan por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia y luego por orden decreciente de gravedad. También se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\,000$), incluidas las comunicaciones aisladas.

Tabla 1 Reacciones adversas observadas en al menos el 2% de los pacientes tratados en el estudio EAGER (Tobramicina Polvo para inhalación en cápsulas duras de 28 mg comparado con solución de tobramicina para nebulización de 300 mg/5 ml, sin enmascaramiento), toda la población aleatorizada del análisis de la seguridad

Clase de aparato, órgano o sistema Término preferido del MedDRA	Tobramicina Polvo para inhalación en cápsulas duras de 28 mg (N=308) % de pacientes	Solución de Tobramicina para nebulización de 300 mg/5 ml (N=209) % de pacientes	Categoría de frecuencia
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino			
Disnea	15,6	12,4	Muy frecuente
Hemoptisis	13,0	12,4	Muy frecuente
Trastorno pulmonar	33,8	30,1	Muy frecuente
Disfonía	13,6	3,8	Muy frecuente
Tos productiva	18,2	19,6	Muy frecuente
Tos	48,4	31,1	Muy frecuente
Dolor bucofaríngeo	14,0	10,5	Muy frecuente
Sibilancias	6,8	6,2	Frecuente
Estertores	7,1	6,2	Frecuente
Molestia torácica	6,5	2,9	Frecuente
Congestión nasal	8,1	7,2	Frecuente
Irritación de la garganta	4,5	1,9	Frecuente
Trastornos gastrointestinales			
Vómitos	6,2	5,7	Frecuente
Diarrea	4,2	1,9	Frecuente
Náuseas	7,5	9,6	Frecuente
Disgeusia	3,9	0,5	Frecuente
Infecciones e infestaciones			

Clase de aparato, órgano o sistema Término preferido del MedDRA	Tobramicina Polvo para inhalación en cápsulas duras de 28 mg (N=308) % de pacientes	Solución de Tobramicina para nebulización de 300 mg/5 ml (N=209) % de pacientes	Categoría de frecuencia
Infección de las vías respiratorias altas	6,8	8,6	Frecuente
Pruebas complementarias			
Disminución del volumen espiratorio máximo	3,9	1,0	Frecuente
Disminución de los valores en las pruebas de la función pulmonar	6,8	8,1	Frecuente
Glucemia elevada	2,9	0,5	Frecuente
Trastornos vasculares			
Epistaxis	2,6	1,9	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea	11,4	12,0	Muy frecuente
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración			
Fiebre	15,6	12,4	Muy frecuente
Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo			
Dolor torácico osteomuscular	4,5	4,8	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Exantema	2,3	2,4	Frecuente

Comprende los acontecimientos de todos los ciclos terapéuticos completos (con medicación y sin ella)

En el estudio EAGER se observaron con menos frecuencia otras reacciones adversas: broncoespasmo (Tobramicina Polvo para inhalación en cápsulas duras de 28 mg 1,6%, solución de tobramicina para nebulización de 300 mg/5 ml 0,5%; frecuente); sordera, que incluye la sordera unilateral (notificada como hipoacusia leve a moderada o como agravación de la hipoacusia) (Tobramicina Polvo para inhalación en cápsulas duras de 28 mg 1,0%, solución de tobramicina para nebulización de 300 mg/5 ml 0,5%, frecuente), acúfenos (Tobramicina Polvo para inhalación en cápsulas duras de 28 mg 1,9%, Tobramicina para nebulización de 300 mg/5 ml 2,4%; frecuente) y afonía (Tobramicina Polvo para inhalación en cápsulas duras de 28 mg 1,0%, solución de tobramicina para nebulización de 300 mg/5 ml 0%, frecuente).

En el ciclo 1 comparativo con placebo del estudio EVOLVE, en el que participaron 46 pacientes tratados con Tobramicina Polvo para inhalación en cápsulas duras de 28 mg y 49 que recibieron el placebo, se registraron los siguientes acontecimientos adversos: dolor faringolaríngeo (10,9% con Tobramicina Polvo para inhalación en cápsulas duras de 28 mg y frente a 0% con el placebo, muy frecuente) y disfonía (4,3% con Tobramicina Polvo para

inhalación en cápsulas duras de 28 mg frente a 0% con el placebo, frecuente) entre los trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino; y disgeusia (6,5% con Tobramicina Polvo para inhalación en cápsulas duras de 28 mg frente a 2,0% con el placebo, frecuente) entre los trastornos gastrointestinales.

Reacciones adversas procedentes de notificaciones espontáneas y de casos descritos en la literatura científica (frecuencia desconocida):

Las reacciones adversas que se presentan a continuación proceden de notificaciones espontáneas y casos descritos en la literatura científica desde el inicio de la comercialización de Tobramicina Polvo para inhalación en cápsulas duras de 28 mg. Dado que estas reacciones se notifican de forma voluntaria en una población de tamaño indeterminado, es imposible calcular de forma fiable su frecuencia, por lo que se clasifican en la categoría de “frecuencia desconocida”.

Malestar general.

Cambio de coloración del esputo.

Solución para nebulización- Resumen del perfil toxicológico:

El perfil toxicológico de Tobramicina Solución para nebulización se evaluó en dos estudios comparativos con placebo, aleatorizados y con doble enmascaramiento (que se llevaron a cabo en paralelo), así como en dos estudios sucesivos de seguimiento sin enmascaramiento. En los cuatro estudios, los pacientes recibieron el fármaco del estudio dos veces al día en ciclos de 28 días de medicación y 28 días sin medicación. En los estudios con doble enmascaramiento, los pacientes fueron asignados aleatoriamente al tratamiento con Tobramicina Solución para nebulización o con el placebo.

En los estudios sin enmascaramiento, todos los pacientes recibieron Tobramicina Solución para nebulización.

Los estudios comparativos con placebo constaban de períodos de tratamiento de 24 semanas y la serie completa de estudios, incluidos los de seguimiento sin enmascaramiento, tuvo una duración de 96 semanas. Un total de 396 pacientes de los 464 que concluyeron uno de los dos estudios de doble enmascaramiento de 24 semanas de duración participaron en los estudios de seguimiento sin enmascaramiento. En total, 313, 264 y 120 pacientes completaron el tratamiento con Tobramicina durante 48, 72 y 96 semanas, respectivamente.

A lo largo de esta serie de estudios, todos los pacientes recibieron el fármaco del estudio además del tratamiento convencional contra la fibrosis

quística, el cual se les administró según el criterio de los médicos responsables.

En los dos estudios clínicos paralelos de 24 semanas, comparativos con placebo, 258 pacientes con fibrosis quística, cuya edad variaba entre 6 años y 48 años, toleraron Tobramicina Solución para nebulización generalmente bien.

En tales estudios comparativos con placebo, los acontecimientos adversos que se notificaron con mayor frecuencia ($\geq 10\%$), con independencia de su relación con el fármaco del estudio, así como su frecuencia de aparición (Tobramicina Solución para nebulización frente a placebo) fueron: tos (46,1% frente a 47,3%), faringitis (38,0% frente a 39,3%), tos productiva (37,6% frente a 39,7%), astenia (35,7% frente a 39,3%), rinitis (34,5% frente a 33,6%), disnea (33,7% frente a 38,5%), fiebre (32,9% frente a 43,5%), trastorno pulmonar (31,4% frente a 31,3%), cefalea (26,7% frente a 32,1%), dolor torácico (26,0% frente a 29,8%), cambio de coloración del esputo (21,3% frente a 19,8%), hemoptisis (19,4% frente a 23,7%), anorexia (18,6% frente a 27,9%), disminución de los valores en las pruebas de la función pulmonar (16,3% frente a 15,3%), asma (15,9% frente a 20,2%), vómitos (14,0% frente a 22,1%), dolor abdominal (12,8% frente a 23,7%), disfonía (12,8% frente a 6,5%), náuseas (11,2% frente a 16,0%) y pérdida de peso (10,1% frente a 15,3%).

Las únicas reacciones adversas notificadas con una frecuencia significativamente mayor en el grupo tratado con Tobramicina Solución para nebulización que en el del placebo fueron la disfonía (12,8% y 6,5% con Tobramicina Solución para nebulización y el placebo, respectivamente) y acúfenos (3,1% y 0%, respectivamente). La disfonía fue generalmente leve y apareció con mayor frecuencia durante el período en que los pacientes recibían el fármaco del estudio.

Todos los episodios de acúfenos fueron transitorios y se resolvieron sin que fuese necesario interrumpir el tratamiento; además, no se asociaron con hipoacusia. El número de pacientes que notificaron acontecimientos adversos de tipo vestibular, tales como el mareo, fue similar entre los grupos tratados con Tobramicina Solución para nebulización o con el placebo. Además, los estudios de Tobramicina Solución para nebulización con doble enmascaramiento no identificaron hipoacusia en las pruebas de audiometría, las cuales evaluaron la capacidad auditiva hasta frecuencias de 8000 Hz. Desde la comercialización del medicamento, algunos pacientes tratados con Tobramicina Solución para nebulización han comunicado hipoacusia. Algunas de estas notificaciones procedían de pacientes que recibieron tratamiento previo o simultáneo con aminoglucósidos sistémicos. Con frecuencia, los pacientes con hipoacusia también notificaron acúfenos.

Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos:

La Tabla 1 compara la incidencia de reacciones adversas surgidas durante el tratamiento y notificadas con una incidencia $\geq 2\%$ en los pacientes que recibieron Tobramicina para nebulización de 300 mg/5 ml o el placebo, que ocurrieron con una frecuencia más elevada en el grupo de Tobramicina para nebulización de 300 mg/5 ml y se consideraron relacionadas con el fármaco en $\geq 1\%$ de los pacientes.

Las reacciones adversas que se observaron en los ensayos clínicos se presentan por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia y luego por orden decreciente de gravedad. También se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$), incluidas las comunicaciones aisladas.

Tabla 4 Reacciones adversas

Clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA	Reacción adversa (MedDRA PT; V12.1)	Tobramicina Solución para nebulización Estudios comparativos con placebo, en grupos paralelos (PC-TNDS-002 / PC-TNDS-003)		Categoría de frecuencia
		Tobramicina Solución para nebulización (n=258) % de pacientes	Placebo (n=262) % de pacientes	
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Trastorno pulmonar	31,4%	31,3%	Muy frecuente
	Rinitis	34,5%	33,6%	Muy frecuente
	Disfonía	12,8%	6,5%	Muy frecuente
	Cambio de coloración del esputo	21,3%	19,8%	Muy frecuente
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	Malestar general	6,2%	5,3%	Frecuente
Pruebas complementarias	Disminución de los valores en las pruebas de la función pulmonar	16,3%	15,3%	Muy frecuente
Trastornos del oído y del laberinto	Acúfenos	3,1%	0%	Frecuente
Trastornos	Mialgia	4,7%	2,7%	Frecuente

Clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA	Reacción adversa (MedDRA PT; V12.1)	Tobramicina Solución para nebulización Estudios comparativos con placebo, en grupos paralelos (PC-TNDS-002 / PC-TNDS-003)		Categoría de frecuencia
		Tobramicina Solución para nebulización (n=258) % de pacientes	Placebo (n=262) % de pacientes	
osteomusculares y del tejido conjuntivo				
Infecciones e infestaciones	Laringitis	4,3%	3,3%	Frecuente

La mayor exposición a Tobramicina Solución para nebulización durante los dos estudios de seguimiento sin enmascaramiento se acompañó de una incidencia aparentemente mayor de tos productiva y disminución de los valores en las pruebas de la función pulmonar, y de una incidencia aparentemente menor de disfonía. En términos generales, la incidencia de reacciones adversas relacionadas con las siguientes clases de órgano, aparato o sistema (COS) del MedDRA disminuía a medida que aumentaba la exposición a Tobramicina Solución para nebulización:

Reacciones adversas procedentes de notificaciones espontáneas y de casos descritos en la literatura científica (frecuencia desconocida):

Las reacciones adversas que se presentan a continuación proceden de notificaciones espontáneas y casos descritos en la literatura científica desde el inicio de la comercialización de Tobramicina Solución para nebulización. Dado que estas reacciones se notifican de forma voluntaria en una población de tamaño indeterminado, es imposible calcular de forma fiable su frecuencia, por lo que se clasifican en la categoría de “frecuencia desconocida”. Las reacciones adversas se clasifican por categorías de trastornos conforme al MedDRA, y dentro de cada categoría, por orden de gravedad decreciente.

Trastornos del oído y del laberinto:

Hipoacusia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Hipersensibilidad, prurito, urticaria, exantema.

Trastornos del sistema nervioso:

Afonía, disgeusia.

Posología, grupo etario

Adultos y niños a partir de los 6 años de edad:

Tobramicina Polvo para inhalación en cápsulas duras de 28 mg: 4 cápsulas administradas por inhalación dos veces al día (Por la mañana y por la noche). Tobramicina solución para nebulización 300 mg dos veces al día (mañana y noche).

Las dosis deben inhalarse a intervalos tan aproximado a 12 horas como sea posible y no inferiores a 6 horas. Tobramicina usa en ciclos alternos de 28 días con medicación seguidos de 28 días sin medicación.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No existen datos suficientes en esta población para respaldar una recomendación a favor o en contra del ajuste posológico.

Insuficiencia renal

La tobramicina se elimina fundamentalmente inalterada en la orina y es de prever que la exposición a tobramicina se vea afectada por la función renal. En los ensayos clínicos no se incluyeron pacientes con concentraciones de creatinina sérica de 2 mg/dl o superiores y concentraciones de nitrógeno ureico en sangre (BUN) de 40 mg/dl o superiores y no existen datos en esta población para respaldar una recomendación a favor o en contra del ajuste posológico con Tobramicina vía Inhalada. Se debe prestar precaución cuando se prescriba Tobramicina a pacientes con disfunción renal conocida o sospechada. La administración de Tobramicina debe interrumpirse en caso de nefrotoxicidad hasta que las concentraciones séricas de Tobramicina sean inferiores a 2 $\mu\text{g/ml}$

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática. Dado que la tobramicina no se metaboliza, no se prevé un efecto de la insuficiencia hepática sobre la exposición a tobramicina.

Pacientes receptores de un trasplante de órganos

No existen datos adecuados sobre el uso de Tobramicina en pacientes después de un trasplante de órganos. No puede realizarse una recomendación a favor o en contra del ajuste posológico para pacientes después de un trasplante de órganos.

Pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Tobramicina en niños menores de 6 años de edad. No se dispone de datos.

Vía de administración: Inhalada

Condición de Venta: Con fórmula facultativa

3.1.14 MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

3.1.14.1 DIANE® 35

Expediente : 19942623
Radicado : 2016176154 / 2017113733
Fecha : 10/06/2017
Interesado : Bayer S.A.

Composición: Cada Tableta con cubierta entérica (Gragea) contiene 2,000 mg Acetato de Ciproterona y 0,035 mg de Etinilestradiol

Forma Farmacéutica: Tableta con cubierta entérica (Gragea)

Indicaciones: Tratamiento del acné tipo conglobata refractario a otros tipos de tratamientos, androgénesis severa previamente diagnosticada en la mujer. Síndrome de ovario poliquístico.

Contraindicaciones: Embarazo y lactancia, antecedentes de herpes gravídico, hipertensión, presencia o antecedentes de las siguientes situaciones: episodios tromboembólicos arteriales o venosos, accidente cerebrovascular prodromos de una trombosis, pancreatitis si se asocia con hipertrigliceridemia importante, tumores hepáticos (benignos o malignos), enfermedad hepática severa, antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales, diabetes mellitus con compromiso vascular, neoplasias conocidas o sospechadas, influidas por los esteroides sexuales, hemorragia vaginal son diagnosticar, hipersensibilidad al medicamento. No utilizar en las indicaciones aceptadas como medicamento de primera línea

Solicitud:

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017006067 emitido mediante Acta No. 07 de 2017, numeral 3-4-13, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia

- Modificación de contraindicaciones
- Aprobación de inserto Versión 17 del 09 de Agosto de

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de contraindicaciones:

Nuevas Contraindicaciones:

Los preparados que contienen combinaciones de estrógenos/progestágenos no se deben usar en presencia de cualquiera de las condiciones expuestas a continuación. Si cualquiera de estas condiciones apareciera por primera vez durante su uso, se debe suspender inmediatamente el producto.

- 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.
- Uso de medicamentos antivirales que actúan de forma directa (DAA, por sus siglas en inglés) que contienen ombitasvir, paritaprevir, o dasabuvir, y combinaciones de los mismos
- 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 de etiología desconocida.
- Uso concomitante de otros anticonceptivos hormonales
- Embarazo conocido o sospechado.
- Lactancia
- Hipersensibilidad a los principios activos o cualquiera de los excipientes.
- Diane-35 no está indicado en pacientes de sexo masculino.

Adicionalmente, la Sala recomienda negar el inserto ya que incluye información que indica el uso del producto de la referencia como anticonceptivo hormonal (indicación no aprobada en el Registro Sanitario).

3.1.14.2 XIGDUO®XR 5mg/1000mg

Expediente : 20082695
Radicado : 2016094329 / 2017021301
Fecha : 17/02/2017
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene: 6.15 mg de dapagliflozina propanodiol monohidrato equivalente a 5 mg de dapagliflozina y 1000 mg de clorhidrato de metformina.

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones: Dapagliflozina y metformina HCL (de liberación prolongada) tabletas recubiertas está indicado en adultos de 18 años en adelante que padezcan de diabetes mellitus del tipo 2 como complemento de la dieta y del ejercicio para mejorar el control glucémico.

En pacientes que no están controlados de manera adecuada en sus dosis máximas toleradas de metformina sola.

En pacientes en sus dosis máximas toleradas de metformina junto con otros productos medicinales para reducir la glucosa, entre ellos la insulina, cuando estos no proporcionan un control adecuado de la glucemia.

En pacientes que ya reciben el tratamiento con la combinación de dapagliflozina y metformina como tabletas separados.

Contraindicaciones:

- Pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (niveles de creatinina sérica mayor o igual a 1,5 mg/dl (hombres), mayor o igual a 1,4 mg/dl (mujeres) o TFGE < 60 ml/min/ 1,73 m² o DEPCR <60 ml/min depuración anormal de creatinina).
- acidosis metabólica aguda o crónica, incluyendo cetoacidosis diabética, con o sin coma.
- hipersensibilidad a alguno de los principios activos o a cualquiera de los excipientes.
- Menores de 18 años.

Precauciones y advertencias:

- No debe usarse en pacientes con diabetes tipo 1 ni para tratar la cetoacidosis diabética.
- En caso de presentar síntomas de acidosis láctica durante el tratamiento, interrumpirlo de inmediato.
- Evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento y periódicamente durante el mismo.
- No usar en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ETET).
- Considerar la interrupción temporal del producto en pacientes que desarrollan hipovolemia.
- Puede ser necesario reducir la dosis de insulina y los secretagogos de insulina cuando se coadministra con dapagliflozina y metformina hcl (de liberación prolongada).
- No usar durante el 2° y 3er trimestre del embarazo. Si se detecta un embarazo, suspender el tratamiento.
- No usar durante la lactancia.
- No recomendado en pacientes pediátricos.
- No recomendado en pacientes mayores de 75 años.
- No se recomienda ajuste de dosis en función de la edad.
- Si se presentan síntomas de infecciones del tracto urinario consultar con su médico.
- La experiencia en pacientes con falla cardíaca es limitada.
- No administrar en pacientes con enfermedad hepática.
- No consumir alcohol en exceso.
- Interrumpir temporalmente antes de cualquier estudio con medios de contraste intravasculares y antes de cualquier intervención quirúrgica.
- Suspender en presencia de cualquier afección asociada a hipoxemia, sepsis o deshidratación.
- Úsese con precaución en pacientes con factores predisponentes a la cetoacidosis.

Solicitud:

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016014747 emitido mediante Acta No. 23 de 2016, numeral 3.4.10 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de precauciones y advertencias.
- Información para prescribir Clave: 1-2017, Fecha preparación de la versión:

Enero de 2017

Nuevas precauciones y advertencias:

- No usar en pacientes con diabetes tipo 1 ni para tratar la cetoacidosis diabética.
- Indicado exclusivamente para diabetes tipo 2.
- Al prescribir, al inicio y durante el tratamiento con Xigduo® XR, 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).
- Evaluar el riesgo de cetoacidosis diabética ante síntomas inespecíficos: náuseas, vómitos, dolor abdominal, anorexia, sed excesiva, disnea, confusión, o cansancio o somnolencia inusual, aun con niveles de glucemia < 250 mg/dL.
- Interrumpir inmediatamente en caso de síntomas de acidosis láctica durante el tratamiento.
- Evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento y periódicamente durante el mismo.
- No usar en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ETET).
- Considerar la interrupción temporal del producto en pacientes que desarrollan hipovolemia.
- Puede ser necesario reducir la dosis de insulina y los secretagogos de insulina cuando se coadministra con Dapagliflozina y Metformina HCl (de liberación prolongada).
- Suspender tratamiento en caso de embarazo. No usar durante el 2° y 3er trimestre del embarazo ni durante la lactancia.
- No recomendado en pacientes pediátricos, ni mayores de 75 años.
- No se recomienda ajuste de dosis en función de la edad.
- Consultar con su médico en caso de síntomas de infecciones del tracto urinario
- La experiencia en pacientes con falla cardíaca es limitada.
- No administrar en pacientes con enfermedad hepática.
- No consumir alcohol en exceso.
- Interrumpir temporalmente antes de cualquier estudio con medios de contraste intravasculares, antes de cualquier intervención quirúrgica y en pacientes hospitalizados por cirugía mayor o enfermedad médica grave hasta resolver la situación.
- Suspender en caso de: afección asociada a hipoxemia, sepsis o deshidratación; sospecha de cetoacidosis (en este caso realizar determinación de cuerpos cetónicos) ó signos de lesión renal aguda (disminución de la cantidad de la orina, inflamación en los miembros inferiores, desaliento, dolor abdominal).

Usar con precaución en pacientes con factores predisponentes a la cetoacidosis.

- No reiniciar tratamiento en pacientes que hayan tenido cetoacidosis durante el tratamiento con Xigduo® XR, a menos que otros factores hayan sido claramente los precipitantes y éstos se hayan resuelto.
- Riesgo de desarrollar lesión renal aguda

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 23 de 2016, numeral 3.4.10., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia

- Modificación de precauciones y advertencias.
- Información para prescribir Clave: 1-2017, Fecha preparación de la versión: Enero de 2017

Nuevas precauciones y advertencias:

- No usar en pacientes con diabetes tipo 1 ni para tratar la cetoacidosis diabética.
- Indicado exclusivamente para diabetes tipo 2.
- Al prescribir, al inicio y durante el tratamiento con Xigduo® XR, 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).
- Evaluar el riesgo de cetoacidosis diabética ante síntomas inespecíficos: náuseas, vómitos, dolor abdominal, anorexia, sed excesiva, disnea, confusión, o cansancio o somnolencia inusual, aun con niveles de glucemia < 250 mg/dL.
- Interrumpir inmediatamente en caso de síntomas de acidosis láctica durante el tratamiento.
- Evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento y periódicamente durante el mismo.
- No usar en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ETET).
- Considerar la interrupción temporal del producto en pacientes que desarrollan hipovolemia.
- Puede ser necesario reducir la dosis de insulina y los secretagogos de insulina cuando se coadministra con Dapagliflozina y Metformina HCl (de liberación prolongada).
- Suspender tratamiento en caso de embarazo. No usar durante el 2° y 3er trimestre del embarazo ni durante la lactancia.
- No recomendado en pacientes pediátricos, ni mayores de 75 años.

- No se recomienda ajuste de dosis en función de la edad.
- Consultar con su médico en caso de síntomas de infecciones del tracto urinario
- La experiencia en pacientes con falla cardiaca es limitada.
- No administrar en pacientes con enfermedad hepática.
- No consumir alcohol en exceso.
- Interrumpir temporalmente antes de cualquier estudio con medios de contraste intravasculares, antes de cualquier intervención quirúrgica y en pacientes hospitalizados por cirugía mayor o enfermedad médica grave hasta resolver la situación.
- Suspender en caso de: afección asociada a hipoxemia, sepsis o deshidratación; sospecha de cetoacidosis (en este caso realizar determinación de cuerpos cetónicos) ó signos de lesión renal aguda (disminución de la cantidad de la orina, inflamación en los miembros inferiores, desaliento, dolor abdominal).
- Usar con precaución en pacientes con factores predisponentes a la cetoacidosis.
- No reiniciar tratamiento en pacientes que hayan tenido cetoacidosis durante el tratamiento con Xigduo® XR, a menos que otros factores hayan sido claramente los precipitantes y éstos se hayan resuelto.
- Riesgo de desarrollar lesión renal aguda

**3.1.14.3 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.

3.1.14.4 DEXILANT® 60 mg

Expediente : 20060384
Radicado : 2016049110 / 2017045965
Fecha : 04/04/2017
Interesado : Takeda S.A.S

Composición:

Cada tableta contiene dexlansoprazol 60 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Dexilant®, está indicado para la cicatrización y alivio de la sintomatología de todos los grados de esofagitis erosiva. Una vez obtenida la cicatrización, también está indicado para mantener al paciente libre de recurrencias y en el tratamiento de la acidez gástrica o pirosis (diurna y nocturna), asociada con la enfermedad por reflujo gastroesofágico no erosiva.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes. Se han reportado casos de hipersensibilidad y anafilaxia con dexilant®. Nefritis intersticial aguda ha sido reportada con otros inhibidores de la bomba de protones (IBPS), incluyendo lansoprazol.

Precauciones y advertencias

Neoplasia gástrica

La respuesta sintomática a dexlansoprazol no excluye la presencia de neoplasia gástrica maligna.

Nefritis intersticial aguda

Ha sido observada en pacientes que toman IBPS incluyendo lansoprazol. Nefritis intersticial aguda puede ocurrir en cualquier momento durante la terapia con IBPS y es generalmente atribuida a una reacción de hipersensibilidad idiopática.

Descontinúe dexilant® si se desarrolla nefritis intersticial aguda.

Deficiencia de cianocobalamina (vitamina B12)

El tratamiento diario con medicamentos inhibidores del ácido por un periodo largo de tiempo (más de 3 años), puede conducir a la malabsorción de cianocobalamina (vitamina B12) causada por hipo- o aclorhidria. Reportes poco comunes de deficiencia de cianocobalamina que ocurre durante la terapia con inhibidores del ácido han sido reportados en la literatura. Este diagnóstico debe ser considerado si se observan síntomas consistentes con deficiencia de cianocobalamina.

Diarrea asociada a clostridium difficile

La terapia con IBPS como dexilant[®], puede estar asociada con un mayor riesgo de diarrea asociada con clostridium difficile, especialmente en pacientes hospitalizados. Debe considerarse este diagnóstico para la diarrea que no mejora. Los pacientes deben usar la dosis más baja y la duración más corta de la terapia con IBPS apropiada para las condiciones que se están tratando.

Fractura de hueso

Varios estudios observacionales sugieren que la terapia con inhibidores de la bomba de protones (IBP) en quienes recibieron dosis altas, definidas como múltiples dosis diarias y a largo plazo (un año o más) pueden estar asociadas con un mayor riesgo de fracturas relacionadas con osteoporosis (cadera, muñeca o columna vertebral). Los pacientes deben usar la dosis más baja y la duración más corta de la terapia con IBPS apropiada para las condiciones que se están tratando. Los pacientes con riesgo de fracturas relacionadas con osteoporosis deben ser manejados con precaución.

Hipomagnesemia:

Hipomagnesemia sintomática y asintomática ha sido reportada rara vez en pacientes tratados con IBP durante al menos tres meses (en la mayoría de los casos después de un año de terapia). Los eventos adversos serios incluyen tetania, arritmias y convulsiones. En la mayoría de los pacientes, el tratamiento de la hipomagnesemia requirió el reemplazo con magnesio y la discontinuación del IBP.

En pacientes que requieran tratamientos prolongados o que utilicen IBP con medicamentos como digoxina o algunos diuréticos, se recomienda monitorear los niveles de magnesio antes de iniciar el tratamiento con IBP y periódicamente.

Uso concomitante con metotrexato

La literatura sugiere que el uso concomitante de IBPS con metotrexato (sobre todo a dosis altas) puede elevar y prolongar los niveles séricos de metotrexato y/o sus metabolitos, lo que puede dar lugar a toxicidad por metotrexato. En la administración de dosis altas de metotrexato puede considerarse un retiro temporal del IBP en algunos pacientes.

Este producto contiene sacarosa, administrar con precaución en pacientes con diabetes.

Advertencia: este producto no debe utilizarse en pacientes con intolerancia a la

sacarosa.

Solicitud:

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017002027, emitido mediante Acta No. 15 de 2016 numeral 3.4.13, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de precauciones y advertencias.
- Modificación de interacciones.
- Inserto versión CCDS v.4.0
- Información para prescribir versión CCDS v.4.0

Nuevas precauciones y advertencias:

Fractura ósea: La terapia con IBPs puede estar asociada a un aumento en el riesgo de fracturas relacionadas con osteoporosis de la cadera, muñeca o columna vertebral. El riesgo de fractura aumentó en pacientes que recibieron dosis elevadas, definidas como dosis diarias múltiples, y terapia de largo plazo con IBPs (un año o más larga). Los pacientes deben usar la dosis más baja y la duración más corta de la terapia con IBPs apropiada para las condiciones que se están tratando. Los pacientes con riesgo de fracturas relacionadas con osteoporosis deben ser manejados con precaución.

Clostridium difficile: La terapia con IBPs puede estar asociada a un aumento en el riesgo de infección por Clostridium difficile.

La terapia con IBPs como Dexilant®, puede estar asociada con un mayor riesgo de diarrea asociada con Clostridium difícil, especialmente en pacientes hospitalizados. Debe considerarse este diagnóstico para la diarrea que no mejora.

Los pacientes deben usar la dosis más baja y la duración más corta de la terapia con IBPs apropiada para las condiciones que se están tratando.

Hipomagnesemia: ha sido raramente reportada en pacientes tratados con IBPs, por al menos tres meses (en la mayoría de los casos, después de un año de terapia). Eventos adversos serios incluyen tetania, arritmias y convulsiones. En la mayoría de pacientes, el tratamiento de la hipomagnesemia requirió el reemplazo con magnesio y la discontinuación del IBP. En pacientes que requieran tratamientos prolongados o que utilicen IBP con medicamentos como digoxina o algunos diuréticos, se recomienda monitorear los niveles de magnesio antes de iniciar el tratamiento con IBP y periódicamente.

Inhibidores de Proteasa del VIH: La coadministración de Dexilant® no está recomendada con inhibidores de la proteasa del VIH, para los cuales la absorción es dependiente del pH intragástrico ácido, tales como atazanavir y nelfinavir, debido a la reducción significativa en su biodisponibilidad.

Metotrexato: El uso concomitante con altas dosis de Metotrexato puede aumentar y prolongar los niveles séricos de metotrexato y/o su metabolito, llevando posiblemente a toxicidad por metotrexato. En la administración de dosis altas de metotrexato puede considerarse un retiro temporal del IBP en algunos pacientes.

Neoplasia gástrica: La respuesta sintomática a dexlansoprazol no excluye la presencia de neoplasia gástrica maligna.

Nefritis intersticial aguda: Ha sido observada en pacientes que toman IBPs incluyendo lansoprazol. Nefritis intersticial aguda puede ocurrir en cualquier momento durante la terapia con IBPs y es generalmente atribuida a una reacción de hipersensibilidad idiopática. Descontinúe Dexilant® si se desarrolla nefritis intersticial aguda.

Deficiencia de Cianocobalamina (Vitamina B12): El tratamiento diario con medicamento inhibidores del ácido por un periodo largo de tiempo (más de 3 años), puede conducir a la malabsorción de cianocobalamina (vitamina B12) causada por hipo- o aclorhidria. Reportes poco comunes de deficiencia de cianocobalamina que ocurre durante la terapia con inhibidores del ácido han sido reportados en la literatura. Este diagnóstico debe ser considerado si se observan síntomas consistentes con deficiencia de cianocobalamina.

Este producto contiene sacarosa, administrar con precaución en pacientes con diabetes.

Advertencia: Este producto no debe utilizarse en pacientes con intolerancia a la sacarosa

Nuevas interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Medicamentos con una farmacocinética de Absorción Dependiente del pH: Dexlansoprazol puede interferir con la absorción de otros fármacos en los cuales el pH gástrico es un determinante importante de la biodisponibilidad oral.

Inhibidores de Proteasa del VIH: Dexlansoprazol no debe ser co-administrado con inhibidores de la proteasa de VIH, porque su absorción depende del pH intragástrico ácido como atazanavir, nelfinavir; debido a reducción significativa en su biodisponibilidad.

Metotrexato: El uso concomitante con Metotrexato en dosis elevadas puede aumentar y prolongar los niveles séricos de metotrexato y/o su metabolito, llevando posiblemente a toxicidad por metotrexato.

Clopidogrel

La administración concomitante de Dexlansoprazol y clopidogrel en sujetos sanos no tuvo efectos clínicamente importantes sobre la exposición al metabolito activo de clopidogrel o la inhibición plaquetaria inducida por clopidogrel. No es necesario ajustar la dosis de clopidogrel cuando se administra con una dosis aprobada de dexlansoprazol.

Fármacos que inhiben o inducen CYP2C19 (Tacrolimo, Fluvoxamina)

La administración concomitante de Dexlansoprazol y tacrolimo puede aumentar los niveles de tacrolimo en la sangre total, especialmente en pacientes trasplantados que son metabolizadores intermediarios o pobres de CYP2C19. Inhibidores de CYP2C19, tales como fluvoxamina, probablemente aumentarían la exposición sistémica a dexlansoprazol.

Warfarina

La co-administración de Dexlansoprazol 90 mg y warfarina 25 mg no afectó a la farmacocinética de warfarina o el INR. Sin embargo, ha habido casos de aumento del INR y el tiempo de protrombina en pacientes que reciben concomitantemente IBPs y warfarina. Los aumentos en la INR y el tiempo de protrombina pueden causar sangrado anormal e incluso la muerte. Los pacientes tratados con dexlansoprazol y warfarina concomitantemente pueden necesitar ser monitoreados en cuanto a aumentos en la INR y el tiempo de protrombina.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 15 de 2016 numeral 3.4.13,, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar las interacciones solicitas, el inserto y la información para prescribir.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar las nuevas precauciones y advertencias:

Nuevas precauciones y advertencias:

Fractura ósea: La terapia con IBPs puede estar asociada a un aumento en el riesgo de fracturas relacionadas con osteoporosis de la cadera, muñeca o columna vertebral. El riesgo de fractura aumentó en pacientes que recibieron dosis elevadas, definidas como dosis diarias múltiples, y terapia de largo plazo con IBPs (un año o más larga). Los pacientes deben usar la dosis más baja y la duración más corta de la terapia con IBPs apropiada para las condiciones que se están tratando. Los pacientes con riesgo de fracturas relacionadas con osteoporosis deben ser manejados con precaución.

Clostridium difficile: La terapia con IBPs puede estar asociada a un aumento en el riesgo de infección por Clostridium difficile.

La terapia con IBPs como Dexilant®, puede estar asociada con un mayor riesgo de diarrea asociada con Clostridium difícil, especialmente en pacientes hospitalizados. Debe considerarse este diagnóstico para la diarrea que no mejora.

Los pacientes deben usar la dosis más baja y la duración más corta de la terapia con IBPs apropiada para las condiciones que se están tratando.

Hipomagnesemia: ha sido raramente reportada en pacientes tratados con IBPs, por al menos tres meses (en la mayoría de los casos, después de un año de terapia). Eventos adversos serios incluyen tetania, arritmias y convulsiones. En la mayoría de pacientes, el tratamiento de la hipomagnesemia requirió el reemplazo con magnesio y la discontinuación del IBP. En pacientes que requieran tratamientos prolongados o que utilicen IBP con medicamentos como digoxina o algunos diuréticos, se recomienda monitorear los niveles de magnesio antes de iniciar el tratamiento con IBP y periódicamente.

Inhibidores de Proteasa del VIH: La coadministración de Dexilant® no está recomendada con inhibidores de la proteasa del VIH, para los cuales la absorción es dependiente del pH intragástrico ácido, tales como atazanavir y nelfinavir; debido a la reducción significativa en su biodisponibilidad.

Metotrexato: El uso concomitante con altas dosis de Metotrexato puede aumentar y prolongar los niveles séricos de metotrexato y/o su metabolito, llevando posiblemente a toxicidad por metotrexato. En la administración de dosis altas de metotrexato puede considerarse un retiro temporal del IBP en algunos pacientes.

Neoplasia gástrica: La respuesta sintomática a dexlansoprazol no excluye la presencia de neoplasia gástrica maligna.

Nefritis intersticial aguda: Ha sido observada en pacientes que toman IBPs incluyendo lansoprazol. Nefritis intersticial aguda puede ocurrir en cualquier momento durante la terapia con IBPs y es generalmente atribuida a una reacción de hipersensibilidad idiopática. Descontinúe Dexilant® si se desarrolla nefritis intersticial aguda.

Deficiencia de Cianocobalamina (Vitamina B12): El tratamiento diario con medicamento inhibidores del ácido por un periodo largo de tiempo (más de 3

años), puede conducir a la malabsorción de cianocobalamina (vitamina B12) causada por hipo- o aclorhidria. Reportes poco comunes de deficiencia de cianocobalamina que ocurre durante la terapia con inhibidores del ácido han sido reportados en la literatura. Este diagnóstico debe ser considerado si se observan síntomas consistentes con deficiencia de cianocobalamina.

Este producto contiene sacarosa, administrar con precaución en pacientes con diabetes.

Advertencia: Este producto no debe utilizarse en pacientes con intolerancia a la sacarosa

Finalmente, la Sala considera que las interacciones deben quedar como se encuentran a continuación, ya que contiene la información de la *Disminución la eficacia de Clopidogrel* y la que el interesado propone no lo contempla:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Medicamentos con una farmacocinética de Absorción Dependiente del pH:
Dexlansoprazol puede interferir con la absorción de otros fármacos en los cuales el pH gástrico es un determinante importante de la biodisponibilidad oral.

Inhibidores de Proteasa del VIH: Dexlansoprazol no debe ser co-administrado con inhibidores de la proteasa de VIH, porque su absorción depende del pH intragástrico ácido como atazanavir, nelfinavir; debido a reducción significativa en su biodisponibilidad.

Metotrexato: El uso concomitante con Metotrexato en dosis elevadas puede aumentar y prolongar los niveles séricos de metotrexato y/o su metabolito, llevando posiblemente a toxicidad por metotrexato.

Clopidogrel

La administración concomitante de Dexlansoprazol y clopidogrel disminuye las concentraciones plasmáticas de clopidogrel y en algunos casos podría ser necesario ajustar la dosis de clopidogrel cuando se administra con una dosis aprobada de dexlansoprazol.

Fármacos que inhiben o inducen CYP2C19 (Tacrolimo, Fluvoxamina)

La administración concomitante de Dexlansoprazol y tacrolimo puede aumentar los niveles de tacrolimo en la sangre total, especialmente en pacientes trasplantados que son metabolizadores intermediarios o pobres de CYP2C19. Inhibidores de CYP2C19, tales como fluvoxamina, probablemente aumentarían la exposición sistémica a dexlansoprazol.

La co-administración de Dexlansoprazol 90 mg y warfarina 25 mg no afectó a la farmacocinética de warfarina o el INR. Sin embargo, ha habido casos de aumento del INR y el tiempo de protrombina en pacientes que reciben concomitantemente IBPs y warfarina. Los aumentos en la INR y el tiempo de protrombina pueden causar sangrado anormal e incluso la muerte. Los pacientes tratados con dexlansoprazol y warfarina concomitantemente pueden necesitar ser monitoreados en cuanto a aumentos en la INR y el tiempo de protrombina.

3.1.14.5 TECTA 20 mg TABLETA CON CUBIERTA ENTÉRICA TECTA 40 mg TABLETAS

Expediente : 20035774
Radicado : 2016125743 / 2017046770
Fecha : 05/04/2017
Interesado : Takeda S.A.S.

Composición:
Cada tablleta contiene 20mg de Pantoprazol Magnésico

Forma farmacéutica: Tableta con cubierta entérica

Indicaciones: El pantoprazol magnésico dihidratado tecta®, está indicado en el tratamiento de enfermedades en donde se requiere reducir la producción diaria de ácido gástrico tales como:
Enfermedad no erosiva por reflujo gastroesofágico (e.g. Pirosis, dolor al Deglutir asociado a regurgitación) enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) grados i-iv savary/miller, prevención de recaídas de esofagitis por Reflujo y terapia de mantenimiento de largo plazo, erge nocturno, Manifestaciones extraesofágicas de erge, esofagitis por reflujo Gastroesofágico pediátrico (grados ic/ii vandenplas) hernia hiatal, Lesiones refractarias a tratamiento con antagonista h2, úlcera gástrica y Duodenal, enfermedades asociadas a úlceras pépticas asociadas a Infección por helicobacter pylori que requieren de erradicación (está Infección requiere de tratamiento adicional con antibióticos), control del Síndrome de zollinger-ellison, gastritis erosiva, gastritis medicamentosa (por aines y otros), duodenitis aguda y crónica, dispepsia funcional, Como profilaxis de broncoaspiración previo a cirugía (síndrome de Mendelson).

Contraindicaciones: hipersensibilidad a los componentes de la formula. Los pacientes tratados con pantoprazol durante periodos prolongados de tiempo tienen el riesgo de generar niveles bajos de magnesio sérico (hipomagnesemia) la cual puede manifestarse con alteraciones de la frecuencia cardíaca (palpitaciones).

rápidas) u otros síntomas como espasmos musculares temblores o convulsiones; en los niños, las tasas anormales del corazón pueden causar fatiga, malestar estomacal, mareos y aturdimiento. Evítese el consumo concomitante con medicamentos como furosemida, ácido etacrínico, clorotiazida, hidroclorotiazida, indapamida y metolazona. El pantoprazol puede reducir la actividad farmacológica del clopidogrel, debiéndose ajustar las dosis."Precauciones: al igual que con cualquier inhibidor de bomba de protones, se recomienda que previo a tratamiento se excluya la posibilidad diagnóstica de neoplasias gastroesofágicas, ya que el tratamiento puede aliviar algunos síntomas y postergar el diagnóstico. Pacientes que presenten síntomas de alarma como pérdida de peso involuntaria, vómito persistente, sangrado gastrointestinal, masa abdominal, parámetros anormales de laboratorio deben ser investigados antes de comenzar cualquier tratamiento, al igual que pacientes que no responden después de 4 a 8 semanas de tratamiento tienen que ser completamente estudiados. En pacientes con insuficiencia hepática severa (child pugh c), las enzimas hepáticas deben ser monitorizadas de manera regular durante el tratamiento con pantoprazol, especialmente durante tratamientos a largo plazo. En caso de que se observe cualquier incremento relevante en las enzimas hepáticas, tecta ® debe ser descontinuado.

Solicitud:

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017001447 emitido mediante Acta No. 28 de 2016, numeral 3.4.25 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de efectos indeseables.
- Información para prescribir versión CCDS V2.0

Nuevas contraindicaciones:

Inhibidores de la proteasa HIV:

No se recomienda la coadministración de Pantoprazol con inhibidores de la proteasa del HIV para los que la absorción depende del pH intragástrico ácido, tales como atazanavir, nelfinavir; debido a la reducción significativa en su biodisponibilidad.

Metotrexato:

El uso concomitante con dosis altas de metotrexato puede elevar y prolongar los niveles séricos de metotrexato y/o su metabolito, lo que puede dar lugar a la toxicidad de metotrexato.

Malignidad Gástrica:

La respuesta sintomática al Pantoprazol no excluye la presencia de malignidad gástrica.

Influencia sobre la absorción de la Vitamina B-12:

El tratamiento diario con cualquier medicamento que suprime el ácido durante un período prolongado de tiempo (varios años) puede conducir a la mala absorción de cianocobalamina (vitamina B12) causada por hipo o aclorhidria. La deficiencia de cianocobalamina debe ser considerada en pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison y otras condiciones de hipersecreción patológicas que requieren tratamiento a largo plazo, las personas con las reservas corporales reducidas o factores de riesgo para la reducción de la absorción de la vitamina B12 (como los ancianos) en terapias a largo plazo o si se observan síntomas clínicos relevantes.

Interferencia con las Pruebas de Laboratorio1:

El aumento del nivel de la cromogranina A (CgA) puede interferir con las investigaciones de los tumores neuroendocrinos. Para evitar esta interferencia, el tratamiento inhibidor del bombeo de protones debe interrumpirse 14 días antes de la medición de la CgA.

Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción

Los estudios de interacción se han realizado con Pantoprazol sódico. No se esperan diferencias en las interacciones entre fármacos entre Pantoprazol magnesio y Pantoprazol sódico.

El contenido de magnesio de una pastilla de 40 mg es despreciablemente bajo y se encuentra muy por debajo de la cantidad de magnesio que se ingiere con alimentos o suplementos dietéticos.

Fármacos con Absorción Farmacocinética PH dependiente:*

El pantoprazol puede interferir con la absorción de otros fármacos en donde el pH gástrico es un determinante importante de la biodisponibilidad oral.

Nuevos efectos indeseables:

Resumen del perfil de seguridad

Los datos de un estudio clínico demostraron que el pantoprazol magnésico tiene un perfil de seguridad similar al de pantoprazol sódico de 40 mg y por lo tanto no se deben esperar diferencias en las reacciones adversas entre las dos sales. Esto ha sido confirmado mediante la experiencia posterior a la comercialización con pantoprazol magnésico.

Lista tabulada de reacciones adversas

La Tabla que se presenta a continuación enumera las reacciones adversas notificadas con Pantoprazol en estudios clínicos y en la experiencia post-comercialización. La siguiente convención se utiliza para la clasificación de la frecuencia para una reacción adversa a medicamentos (RAM) y se basa en las directrices del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS): Muy comunes ($\geq 1/10$); comunes ($\geq 1/100$ a $<1/10$); Poco comunes ($\geq 1 / 1.000$ 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).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica la aprobación de la Información para prescribir versión CCDS V 2.0. Adicionalmente, la Sala aclara el concepto del Acta No. 28 de 2016, numeral 3.4.25., en el sentido de indicar que las contraindicaciones, precauciones, advertencias, interacciones y efectos indeseables son las siguientes y no como aparece en el Acta mencionada:

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los principios activos, o a cualquiera de los excipientes del producto.

Advertencias especiales y precauciones especiales de uso:

Fracturas Oseas:

El tratamiento con Inhibidores de la Bomba de Protones (IBP) puede estar asociado con un mayor riesgo de padecer fracturas de cadera, muñecas o columna relacionadas con la osteoporosis. El riesgo de fractura aumento en pacientes que recibieron dosis altas, definidas como dosis diarias múltiples, y tratamiento PPI a largo plazo (un año o más.)

Clostridium difficile:

El tratamiento con IBP's puede estar asociado con un mayor riesgo de contraer una infección por *Clostridium difficile*.

Hipomagnesemia:

Ha sido reportada de forma infrecuente en pacientes tratados con IBP's por al menos tres meses (en la mayoría de los casos después de un año de tratamiento). Las consecuencias serias de la hipomagnesemia incluyen tetania, arritmia y convulsiones.

Insuficiencia Hepática

En pacientes con insuficiencia hepática grave, se deben controlar las enzimas hepáticas periódicamente durante el tratamiento con pantoprazol, particularmente en el uso a largo plazo. En caso de que se presente un aumento de las enzimas hepáticas, se debe interrumpir el tratamiento.

Inhibidores de proteasas del VIH

No se recomienda la administración concomitante de pantoprazol con inhibidores de proteasas del VIH tales como atazanavir, nelfinavir, por lo que la absorción es dependiente del pH ácido intragástrico, produciendo significativa reducción en su biodisponibilidad.

Metotrexato

La administración concomitante con dosis altas de metotrexato puede elevar y prolongar los niveles en suero de metotrexato y/o su metabolito, lo que puede dar a lugar a toxicidades por metotrexato.

Malignidad Gástrica

La respuesta sintomática al Pantoprazol no excluye la presencia de malignidad gástrica.

Influencia sobre la absorción de la vitamina B12

El tratamiento diario con cualquier medicamento que suprime el ácido durante un periodo prolongado de tiempo (varios años) puede conducir a la mala absorción de cianocobalamina (vitamina B12) causada por hipo o aclorhidria. La deficiencia de cianocobalamina debe ser considerada en pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison y otras condiciones de hipersecreción patológicas que requieren tratamiento a largo plazo, las personas con reservas corporales reducidas o factores de riesgo para la reducción de la absorción de la vitamina B12 (como los ancianos) en terapias a largo plazo o si se observan síntomas clínicos relevantes.

Interferencia con las Pruebas de Laboratorio

El aumento del nivel de la cromogranina A (CgA) puede interferir con las investigaciones de los tumores neuroendocrinos.

Para evitar esta interferencia, el tratamiento inhibidor del bombeo de protones debe interrumpirse 14 días antes de la medición de CgA.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

Los estudios de interacción se han realizado con pantoprazol sódico. No se prevé que existan diferencias en las interacciones medicamentosas entre el pantoprazol magnésico y el pantoprazol sódico.

El contenido de magnesio de una tableta de 40 mg es insignificamente bajo, y por lo tanto muy por debajo de la cantidad de magnesio ingerido con los alimentos o los suplementos dietarios.

Farmacocinética de Medicamentos con Absorción Dependiente del pH*:

El pantoprazol puede interferir con la absorción de otros medicamentos en donde el pH gástrico es un determinante importante de la biodisponibilidad oral.

Inhibidores de la proteasa HIV:

No se recomienda la coadministración de Pantoprazol con inhibidores de la proteasa del HIV para los que la absorción depende del pH intra – gástrico ácido, tales como atazanavir, nelfinavir; debido a la reducción significativa en su biodisponibilidad.

Metrotexato:

El uso concomitante con dosis altas de metotrexato puede elevar y prolongar los niveles séricos de metotrexato y/o su metabolito, lo que puede dar lugar a la toxicidad de metotrexato.

Otros Estudios de Interacción

El pantoprazol es ampliamente metabolizado en el hígado mediante el sistema de enzimas del citocromo P450. La vía metabólica principal es la desmetilación por el CYP2C19 y otras vías metabólicas que incluyen la oxidación por el CYP3A4. Los estudios de interacción con medicamentos metabolizados también por estas vías, como la carbamazepina, diazepam, glibenclamida, nifedipina, fenitoína, y un anticonceptivo oral que contiene levonorgestrel y etinilestradiol no revelaron interacciones clínicamente significativas.

Una interacción de pantoprazol con otros medicamentos o compuestos, que son metabolizados utilizando el mismo sistema de enzima, no se puede excluir.

Los resultados de un rango de estudios de interacción demostraron que el pantoprazol no afecta el metabolismo de los principios activos metabolizados por el CYP1A2 (tales como la cafeína, teofilina), el CYP2C9 (tales como el piroxicam, diclofenaco, naproxeno), el CYP2D6 (tales como el metoprolol), el CYP2E1 (tales como el etanol) y no interfiere con la absorción de la digoxina relacionada con la p-glicoproteína.

No se observaron interacciones con antiácidos administrados concomitantemente.

Los estudios de interacción también han sido realizados administrando pantoprazol de forma concomitante con los antibióticos respectivos (claritromicina, metronidazol, amoxicilina). No se encontraron interacciones clínicamente relevantes.

Clopidogrel:

La administración concomitante de pantoprazol y clopidogrel en sujetos sanos no tuvo un efecto clínicamente importante en la exposición al metabolito activo del clopidogrel o la inhibición plaquetaria inducida por clopidogrel. No es necesario el ajuste de la dosis del clopidogrel cuando se administra con una dosis aprobada de pantoprazol.

Medicamentos que Inhiben o Inducen al CYP2C19 (Tacrolimus, Fluvoxamina):

La administración concomitante de pantoprazol y tacrolimus puede aumentar los niveles de tacrolimus en sangre entera, especialmente en los pacientes con trasplantes que son metabolizadores intermedios o deficientes de CYP2C19. Los inhibidores de CYP2C19, tal como la fluvoxamina, probablemente podrían aumentar la exposición sistémica al pantoprazol.

Anticoagulantes Cumarínicos (fenoprocumón o warfarina):

La administración concomitante con warfarina o fenoprocumón no afectó la farmacocinética de la warfarina, el fenoprocumón o el INR. Sin embargo, ha habido informes de aumento del INR y del tiempo de protrombina en pacientes que están recibiendo PPI y warfarina o fenoprocumón concomitantemente. El aumento del INR y del tiempo de protrombina puede llevar a un sangrado anormal e incluso la muerte. Los pacientes tratados con Pantoprazol y warfarina o femprocumon necesitan un control del aumento del INR y del tiempo de protrombina.

Efectos Indeseables

Resumen del perfil de seguridad

Los datos de un estudio clínico demostraron que el pantoprazol magnésico tiene un perfil de seguridad similar al de pantoprazol sódico de 40 mg y por lo tanto no se deben esperar diferencias en las reacciones adversas entre las dos sales. Esto ha sido confirmado mediante la experiencia posterior a la comercialización con pantoprazol magnésico.

Lista tabulada de reacciones adversas

La Tabla que se presenta a continuación enumera las reacciones adversas notificadas con Pantoprazol en estudios clínicos y en la experiencia post-comercialización. La siguiente convención se utiliza para la clasificación de la frecuencia para una reacción adversa a medicamentos (RAM) y se basa en las directrices del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS): Muy comunes ($\geq 1/10$); comunes ($\geq 1/100$ a $<1/10$); Poco comunes ($\geq 1/1.000$ 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).

Tabla 1. Reacciones adversas con pantoprazol en estudios clínicos y experiencia posterior a la comercialización

Frecuencia / sistema de clases de órganos	Poco común	Raro	Muy raro	Desconocida
Trastornos en sangre y sistema linfático		Agranulocitosis	Trombocitopenia; Leucopenia; Pancitopenia	
Trastornos en sistema inmune		Hipersensibilidad (incluyendo reacciones anafilácticas y		
Trastornos de Metabolismo y nutrición		Hiperlipidemias; Cambios de Peso		Hiponatremia; Hipomagnesemia
Trastornos Psiquiátricos	Desórdenes de Sueño	Depresión	Desorientación	alucinación; Confusión
Trastornos del Sistema Nervioso	Dolor de Cabeza; Mareos	Desórdenes en el gusto		

Trastornos en los ojos		Molestias en la vista/ visión borrosa		
Trastornos Gastrointestinales	Diarrea; Nausea/vomito; Distensión Abdominal e hinchazón; Constipación; Boca Seca; Incomodidad y dolor abdominal			
Trastornos hepatobiliares	Aumento de enzimas del hígado	Aumento de Bilirrubina		Lesión Hepatocelular ; Ictericia; Falla Hepatocelular
Trastornos en piel y en tejidos subcutáneo	sarpullido / exantema / erupción; Prurito	Urticaria; Angioedema		Síndrome Stevens-Johnson; Síndrome Lyell; Eritema multiforme; Fotosensibilidad
Trastornos Renales y urinarios				Nefritis intersticial
Trastornos mamarios y del aparato reproductor		Ginecomastia		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia; Fatiga y malestar general	Aumento de Temperatura Corporal; Edema periférico		

3.1.14.6 SPIOLTO® RESPIMAT®

Expediente : 20082364
Radicado : 2016189119 / 2017100217
Fecha : 17/07/2017
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición: Cada pulsación o puff contiene 2,5mcg de Tiotropio y 2,5mcg de Olodaterol

Forma Farmacéutica: Solución para inhalación

Indicaciones: Spiolto® Respimat® está indicado para el tratamiento de mantenimiento prolongado en un régimen de una administración diaria en pacientes con EPOC (lo cual comprende bronquitis crónica y enfisema) para reducir el grado de obstrucción de las vías aéreas, mejorar la calidad de vida, reducir la disnea asociada y aumentar la resistencia al ejercicio físico y reducir las exacerbaciones

Contraindicaciones:

El uso de Spiolto® Respimat® está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad al tiotropio o al olodaterol o a cualquiera de los excipientes del producto.

Spiolto® Respimat® está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la atropina o sus derivados, p. ej., ipratropio u oxitropio.

Precauciones y advertencias:

- Pacientes con insuficiencia renal: Por ser el tiotropio un fármaco cuya principal vía de excreción es la renal, Spiolto® Respimat® debe ser utilizado con un estrecho monitoreo del paciente en los casos de insuficiencia renal moderada a severa (depuración de creatinina de < 50 ml/min).

Síntomas oculares:

Se deberá indicar a los pacientes la forma correcta de administrar Spiolto® Respimat®. Debe tenerse la precaución de evitar que la solución o la vaporización entre en contacto con los ojos. La presencia de dolor o molestia ocular, visión borrosa, halos visuales o imágenes coloreadas en asociación con enrojecimiento ocular por congestión de la conjuntiva y edema de córnea pueden ser signos de glaucoma de ángulo estrecho agudo. Si se presentara alguna combinación de estos síntomas, se deberá consultar de inmediato a un especialista.

Los colirios mióticos no son considerados un tratamiento efectivo.

Efectos sistémicos

Spiolto® Respimat® contiene un agonista beta2 adrenérgico de acción prolongada. Los agonistas beta2 adrenérgicos de acción prolongada deben ser administrados con precaución en los pacientes con trastornos cardiovasculares, especialmente en casos de insuficiencia coronaria, arritmias cardíacas, cardiomiopatía obstructiva hipertrófica e hipertensión; en los pacientes con trastornos convulsivos o tirotoxicosis, en los pacientes con prolongación conocida o sospechada del intervalo QT; y en los pacientes que en general no responden a las aminas simpatomiméticas.

Efectos cardiovasculares

Al igual que otros agonistas beta2 adrenérgicos, olodaterol puede producir un efecto cardiovascular clínicamente significativo en algunos pacientes, según lo medido por incrementos en el pulso, la presión arterial y/o los síntomas. De producirse dichos efectos, puede ser necesario suspender el tratamiento. Asimismo, se han informado cambios electrocardiográficos (ECG) como consecuencia de los agonistas beta-adrenérgicos, como aplanamiento de la onda t y depresión del segmento st, si bien se desconoce la significancia clínica de estas observaciones.

Hipopotasemia:

Los agonistas beta 2 adrenérgicos pueden producir grados significativos de hipopotasemia en algunos pacientes, cuadro éste que tiene el potencial de provocar efectos cardiovasculares adversos. El descenso provocado en los niveles séricos de potasio es usualmente transitorio y no requiere de suplementación. en los pacientes con EPOC severa, la hipopotasemia puede verse potenciada por la hipoxia y por el tratamiento concomitante, lo cual puede incrementar la susceptibilidad a las arritmias cardíacas.

Hiperglucemia:

La inhalación de dosis elevadas de agonistas beta 2 adrenérgicos puede producir incrementos en los niveles plasmáticos de glucosa.

Spiolto® Respimat® no debe utilizarse en forma conjunta con otros medicamentos que contengan agonistas beta2 adrenérgicos de acción prolongada. A los pacientes que hayan estado recibiendo agonistas beta2 adrenérgicos de acción breve inhalables en forma regular (p. ej., cuatro veces al

día) debe indicárseles que los usen únicamente para el alivio sintomático de los síntomas respiratorios agudos.

Uso en poblaciones específicas

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Embarazo

Existe una cantidad limitada de datos sobre el uso del tiotropio en las mujeres embarazadas. No existen datos clínicos disponibles sobre la exposición al olodaterol durante el embarazo.

Los estudios preclínicos realizados con tiotropio no indican efectos nocivos directos ni indirectos en lo que respecta a la toxicidad para la reproducción en las dosis clínicamente relevantes.

Los datos preclínicos obtenidos en relación con el olodaterol revelaron efectos que son los típicos de los agonistas beta adrenérgicos administrados en múltiples elevados de las dosis terapéuticas.

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de spiolto® respimat® durante el embarazo.

Debe tomarse en consideración el efecto inhibitorio que ejercen los agonistas beta adrenérgicos, como es el olodaterol, uno de los componentes de spiolto® respimat®, sobre las contracciones uterinas.

Lactancia:

No existen datos clínicos disponibles en torno a la exposición al tiotropio y/o al olodaterol en mujeres en período de lactancia.

En estudios en animales, se ha detectado la presencia de tiotropio y olodaterol y/o sus metabolitos en la leche de las ratas en período de lactancia, pero se desconoce si el tiotropio y/o el olodaterol pasa/n a la leche materna en los seres humanos.

Por lo tanto, spiolto® respimat® no debe ser usado en mujeres en período de lactancia, a menos que el beneficio previsto supere todo posible riesgo para el lactante.

Fertilidad:

No existen disponibles datos clínicos sobre el efecto en la fertilidad para el tiotropio ni para el olodaterol, y tampoco para la combinación de estos dos componentes. Los estudios preclínicos realizados con los componentes tiotropio y olodaterol, cada uno por separado, no reveló indicio alguno de efectos adversos sobre la fertilidad.

Conducción de vehículos y uso de maquinarias:

No se han realizado estudios en torno a los efectos de este producto sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria.

No obstante ello, debe informarse a los pacientes que se han informado mareos y visión borrosa con el uso de Spiolto® Respimat®. Por lo tanto, se debe recomendar a los pacientes que deben tener precaución al conducir vehículos u operar maquinaria. Si los pacientes tuvieran dichos síntomas, deberán evitar tareas potencialmente peligrosas como conducir vehículos u operar maquinaria.

Advertencias generales:

Spiolto® Respimat® no debe usarse con una frecuencia mayor a una vez al día.

Spiolto® Respimat® no debe utilizarse en los cuadros de asma. La eficacia y la seguridad de Spiolto® Respimat® en el asma no han sido estudiadas.

Broncoespasmo agudo:

Spiolto® Respimat® no está indicado para el tratamiento de los episodios agudos de broncoespasmo, es decir, como terapia de rescate.

Hipersensibilidad:

Al igual que con todos los medicamentos, existe la posibilidad que se produzcan reacciones de hipersensibilidad inmediatas tras la administración de Spiolto® Respimat®.

Broncoespasmo paradójico:

Tal como sucede también con otros medicamentos inhalables, existe la posibilidad de que Spiolto® Respimat® provoque un broncoespasmo paradójico, cuadro éste que puede ser potencialmente fatal. En el caso de producirse un broncoespasmo paradójico, debe suspenderse de inmediato el uso de Spiolto® Respimat® y debe utilizarse otra terapia en su reemplazo.

Glaucoma de ángulo estrecho, hiperplasia de próstata u obstrucción del cuello de la vejiga urinaria

En concordancia con lo que es dable esperar en vista de la actividad anticolinérgica que posee el tiotropio, Spiolto® Respimat® debe ser utilizado con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, hiperplasia de próstata u obstrucción del cuello de la vejiga urinaria.

Solicitud:

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017008202, emitido mediante Acta No. 11 de 2017, numeral 3.4.14, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias
- Aprobación de Inserto Versión 20150708-CSA allegado mediante radicado 2017100217
- Aprobación de la Información Para Prescribir Versión 0287-01 del 08 de Julio de 2015 2017100217

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en Acta No. 11 de 2017, numeral 3.4.14., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias
- Inserto Versión 20150708-CSA allegado mediante radicado 2017100217
- Información Para Prescribir Versión 0287-01 del 08 de Julio de 2015 2017100217

Contraindicaciones:

El uso de Spiolto® Respimat® está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad al tiotropio o al olodaterol o a cualquiera de los excipientes del producto.

Spiolto® Respimat® está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la atropina o sus derivados, p. ej., ipratropio u oxitropio.

Advertencias y precauciones especiales

Advertencias generales

Spiolto® Respimat® no debe usarse con una frecuencia mayor a una vez al día.

Spiolto® Respimat® no debe utilizarse en los cuadros de asma. La eficacia y la seguridad de Spiolto® Respimat® en el asma no han sido estudiadas.

Aumento del riesgo de exacerbaciones severas y de muerte, relacionado con su consumo, como monoterapia en el tratamiento del asma.

El uso de un LABA solo, sin el uso de un medicamento para el control del asma a largo plazo, tal como un corticosteroide inhalado, está contraindicado en el tratamiento del asma.

Broncoespasmo agudo

Spiolto® Respimat® no está indicado para el tratamiento de los episodios agudos de broncoespasmo, es decir, como terapia de rescate.

Hipersensibilidad

Al igual que con todos los medicamentos, existe la posibilidad de que se produzcan reacciones de hipersensibilidad inmediatas tras la administración de Spiolto® Respimat®.

Broncoespasmo paradójico

Tal como sucede también con otros medicamentos inhalables, existe la posibilidad de que Spiolto® Respimat® provoque un broncoespasmo paradójico, cuadro éste que puede ser potencialmente fatal. En el caso de producirse un broncoespasmo paradójico, debe suspenderse de inmediato el uso de Spiolto® Respimat® y debe utilizarse otra terapia en su reemplazo.

Glaucoma de ángulo estrecho, hiperplasia de próstata u obstrucción del cuello de la vejiga urinaria

En concordancia con lo que es dable esperar en vista de la actividad anticolinérgica que posee el tiotropio, Spiolto® Respimat® debe ser utilizado con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, hiperplasia de próstata u obstrucción del cuello de la vejiga urinaria.

Pacientes con insuficiencia renal

Por ser el tiotropio un fármaco cuya principal vía de excreción es la renal, Spiolto® Respimat® debe ser utilizado con un estrecho monitoreo del paciente en los casos de insuficiencia renal moderada a severa (depuración de creatinina de < 50 ml/min).

Síntomas oculares

Se deberá indicar a los pacientes la forma correcta de administrar Spiolto® Respimat®. Debe tenerse la precaución de evitar que la solución o la vaporización entre en contacto con los ojos. La presencia de dolor o molestia ocular, visión borrosa, halos visuales o imágenes coloreadas en asociación con enrojecimiento ocular por congestión de la conjuntiva y edema de córnea pueden ser signos de glaucoma de ángulo estrecho agudo. Si se presentara alguna combinación de estos síntomas, se deberá consultar de inmediato a un especialista.

Los colirios mióticos no son considerados un tratamiento efectivo.

Efectos sistémicos

Spiolto® Respimat® contiene un agonista beta₂ adrenérgico de acción prolongada. Los agonistas beta₂ adrenérgicos de acción prolongada deben ser administrados con precaución en los pacientes con trastornos cardiovasculares, especialmente en casos de insuficiencia coronaria, arritmias cardíacas, cardiomiopatía obstructiva hipertrófica e hipertensión; en los pacientes con trastornos convulsivos o tirotoxicosis, en los pacientes con prolongación conocida o sospechada del intervalo QT; y en los pacientes que en general no responden a las aminas simpatomiméticas.

Efectos cardiovasculares

Al igual que otros agonistas beta₂ adrenérgicos, olodaterol puede producir un efecto cardiovascular clínicamente significativo en algunos pacientes, según lo medido por incrementos en el pulso, la presión arterial y/o los síntomas. De producirse dichos efectos, puede ser necesario suspender el tratamiento. Asimismo, se han informado cambios electrocardiográficos (ECG) como consecuencia de los agonistas beta-adrenérgicos, como aplanamiento de la onda T y depresión del segmento ST, si bien se desconoce la significancia clínica de estas observaciones.

Hipopotasemia

Los agonistas beta₂ adrenérgicos pueden producir grados significativos de hipopotasemia en algunos pacientes, cuadro éste que tiene el potencial de provocar efectos cardiovasculares adversos. El descenso provocado en los niveles séricos de potasio es usualmente transitorio y no requiere de suplementación. En los pacientes con EPOC severa, la hipopotasemia puede

verse potenciada por la hipoxia y por el tratamiento concomitante, lo cual puede incrementar la susceptibilidad a las arritmias cardíacas.

Hiperglucemia

La inhalación de dosis elevadas de agonistas beta₂ adrenérgicos puede producir incrementos en los niveles plasmáticos de glucosa.

Spolto® Respimat® no debe utilizarse en forma conjunta con otros medicamentos que contengan agonistas beta₂ adrenérgicos de acción prolongada. A los pacientes que hayan estado recibiendo agonistas beta₂ adrenérgicos de acción breve inhalables en forma regular (p. ej., cuatro veces al día) debe indicárseles que los usen únicamente para el alivio sintomático de los síntomas respiratorios agudos.”

3.1.14.7 EXELON® CAPSULAS 4.5 mg
EXELON® CAPSULAS 1.5 mg
EXELON® CAPSULAS 3.0 mg
EXELON® CAPSULAS 6.0 mg

Expediente : 20008023 / 20008025 / 20008022 / 20008026

Radicado : 2016051403 / 2017086471 / 2016051406 / 2017086459 /
2016051412 / 2017086468 / 2016051410 / 2017086471

Fecha : 20/06/2017

Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada capsula de gelatina dura contiene 4.5mg de Rivastigmina hidrógeno tartrato equivalente a Rivastigmina base

Cada capsula de gelatina dura contiene 1.5mg de Rivastigmina hidrógeno tartrato equivalente a Rivastigmina base

Cada capsula de gelatina dura contiene 3.0mg de Rivastigmina hidrógeno tartrato equivalente a Rivastigmina base

Cada capsula de gelatina dura contiene 6mg de Rivastigmina hidrógeno tartrato equivalente a Rivastigmina base

Forma farmacéutica: Capsula de gelatina dura

Indicaciones:

- Tratamiento sintomático de pacientes con demencia leve o moderadamente severa de tipo alzheimer.
- Tratamiento sintomático de la demencia leve a moderadamente severa en pacientes con enfermedad de parkinson idiopática (PDD).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al principio activo, otros derivados del carbamato o a cualquier excipiente de la formulación, insuficiencia hepática severa, niños, embarazo y lactancia. Precaución cuando se utilice el medicamento en pacientes con enfermedad del seno o arritmias cardíacas severas. Precaución en pacientes con sintomatología sugestiva de estados ulcerosos. No existe experiencia en el tratamiento de pacientes con asma bronquial aguda, animo vigilante.

Poblaciones especiales los pacientes con disfunción renal o hepática clínicamente significativa pueden padecer más reacciones adversas. Es necesario aplicar estrictamente las recomendaciones de ajuste de la dosis en función de la tolerabilidad del paciente. No se han estudiado pacientes con disfunción hepática grave. No obstante, las cápsulas de exelon® pueden usarse en esta población de pacientes a condición de ejercer una vigilancia estrecha.

Solicitud:

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuestas a los Autos No. 2017003974, 2017003802, 2017003804, 2017086471 emitidos mediante Acta No. 15 de 2016, numeral 3.4.11, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- ☐ Modificación de contraindicaciones precauciones y advertencias.
- ☐ Modificación de reacciones adversas.
- ☐ Inserto versión 2015-PSB/GLC-0798-s
- ☐ Información para prescribir versión 2015-PSB/GLC-0798-s
- ☐ Declaración sucinta versión 2015-PSB/GLC-0798-s.

Nuevas contraindicaciones:

El uso de Exelon está contraindicado en pacientes con:

- ☐ Hipersensibilidad conocida a la rivastigmina, a otros derivados del carbamato o a los excipientes de la formulación
- ☐ Antecedentes de reacciones en el lugar de aplicación de un parche transdérmico de rivastigmina indicativas de una dermatitis alérgica de contacto.

Advertencias y Precauciones

El tratamiento debe comenzar siempre con una dosis de 1,5 mg dos veces al día y luego hay que proceder al ajuste posológico hasta alcanzar la dosis de

mantenimiento del paciente. Si el tratamiento se interrumpe más de tres días, se debe reanudar con la menor dosis diaria posible para reducir el riesgo de reacciones adversas (por ejemplo, vómitos intensos)

Cuando se inicia el tratamiento o se aumenta la dosis pueden aparecer trastornos gastrointestinales, como náuseas, vómitos y diarrea. Dichos trastornos pueden responder a la reducción de la dosis. En otros casos se ha interrumpido el uso de Exelon en parches. Los pacientes que muestran signos o síntomas de deshidratación a causa de vómitos o diarrea prolongados pueden recuperarse con la administración de líquidos por vía intravenosa y con la reducción o interrupción de la dosis si tales manifestaciones se detectan y tratan con prontitud. La deshidratación puede tener desenlaces graves.

Los pacientes con enfermedad de Alzheimer pueden perder peso durante el tratamiento con inhibidores de la colinesterasa, incluida la rivastigmina. Se debe controlar el peso de los pacientes durante la terapia con Exelon.

Los pacientes de peso corporal inferior a 50 kg pueden experimentar más eventos adversos y, por este motivo, pueden ser más propensos a abandonar el tratamiento.

Al igual que en el caso de otros parasimpaticomiméticos, se debe tener cuidado al utilizar

Exelon en pacientes con síndrome de disfunción sinusal o trastornos de la conducción (bloqueo sinoauricular y bloqueo auriculoventricular)

La estimulación colinérgica puede fomentar la secreción de ácido gástrico y exacerbar la obstrucción urinaria y las convulsiones. Se aconseja tener cautela a la hora de proporcionar tratamiento a pacientes predispuestos a dichos trastornos.

Al igual que otros parasimpaticomiméticos, Exelon se debe utilizar con precaución en los pacientes con antecedentes de asma o de enfermedad pulmonar obstructiva.

Al igual que otros parasimpaticomiméticos, la rivastigmina puede inducir o exacerbar los síntomas extrapiramidales. En los pacientes con demencia asociada a la enfermedad de

Parkinson que recibieron tratamiento con las cápsulas de Exelon se ha observado un agravamiento de los síntomas parkinsonianos, especialmente de los temblores

Reacciones cutáneas

En pacientes que presentan reacciones en el lugar de aplicación de un parche de Exelon indicativas de una dermatitis alérgica de contacto y que todavía necesitan tratamiento con rivastigmina, el tratamiento sólo debe sustituirse por la rivastigmina oral después de practicar una prueba de alergia con resultados negativos, y siempre bajo estrecha supervisión médica.

Es posible que algunos pacientes sensibilizados a la rivastigmina por exposición a un parche de esta sustancia no puedan recibir rivastigmina en ninguna otra forma farmacéutica.

Se debe sospechar la existencia de una dermatitis alérgica de contacto si las reacciones en el lugar de la aplicación del parche trascienden el tamaño de éste, si existen signos de una reacción local más intensa (por ejemplo, eritema, edema, pápulas o vesículas en aumento) y si los síntomas no se alivian significativamente en un plazo de 48 horas después de retirar el parche. En esos casos, es necesario suspender el tratamiento

Desde la comercialización del producto se han recibido comunicaciones aisladas de pacientes que padecieron dermatitis alérgica (diseminada) cuando se les administró rivastigmina, con independencia de la vía de administración (oral o transdérmica). En esos casos, es necesario suspender el tratamiento. Se deben dar las correspondientes instrucciones a los pacientes y a sus cuidadores.

Poblaciones especiales

Los pacientes con disfunción renal o hepática clínicamente significativa pueden padecer más reacciones adversas. Es necesario aplicar estrictamente las recomendaciones de ajuste de la dosis en función de la tolerabilidad para cada paciente. No se han estudiado pacientes con disfunción hepática grave. No obstante, las cápsulas de Exelon pueden usarse en esta población de pacientes a condición de ejercer una vigilancia estrecha.

Conducción y uso de máquinas

La demencia en la enfermedad de Alzheimer y de Parkinson puede provocar una alteración gradual de la capacidad de conducir vehículos o comprometer la facultad de manejar máquinas. La rivastigmina puede inducir mareo y somnolencia, en especial cuando se inicia el tratamiento o se aumenta la dosis. Por lo tanto, el médico terapeuta debe evaluar periódicamente si los pacientes con demencia tratados con Exelon están en condiciones de conducir vehículos o de manejar máquinas complejas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria a los Autos No. 2017003974, 2017003802, 2017003804, 2017086471 la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

-Inserto versión 2015-PSB/GLC-0798-s allegados mediante radicados 2017086471, 2017086459, 2017086468, 2017086471

-Información para prescribir versión 2015-PSB/GLC-0798-s allegados mediante radicados 2017086471, 2017086459, 2017086468, 2017086471

-Declaración sucinta versión 2015-PSB/GLC-0798-s allegados mediante radicados 2017086471, 2017086459, 2017086468, 2017086471

Nuevas contraindicaciones:

El uso de Exelon está contraindicado en pacientes con:

- ☐ Hipersensibilidad conocida a la rivastigmina, a otros derivados del carbamato o a los excipientes de la formulación
- ☐ Antecedentes de reacciones en el lugar de aplicación de un parche transdérmico de rivastigmina indicativas de una dermatitis alérgica de contacto.

Advertencias y Precauciones

El tratamiento debe comenzar siempre con una dosis de 1,5 mg dos veces al día y luego hay que proceder al ajuste posológico hasta alcanzar la dosis de mantenimiento del paciente. Si el tratamiento se interrumpe más de tres días, se debe reanudar con la menor dosis diaria posible para reducir el riesgo de reacciones adversas (por ejemplo, vómitos intensos)

Cuando se inicia el tratamiento o se aumenta la dosis pueden aparecer trastornos gastrointestinales, como náuseas, vómitos y diarrea. Dichos trastornos pueden responder a la reducción de la dosis. En otros casos se ha interrumpido el uso de Exelon en parches. Los pacientes que muestran signos o síntomas de deshidratación a causa de vómitos o diarrea prolongados pueden recuperarse con la administración de líquidos por vía intravenosa y con la reducción o interrupción de la dosis si tales manifestaciones se detectan y tratan con prontitud. La deshidratación puede tener desenlaces graves.

Los pacientes con enfermedad de Alzheimer pueden perder peso durante el tratamiento con inhibidores de la colinesterasa, incluida la rivastigmina. Se debe controlar el peso de los pacientes durante la terapia con Exelon.

Los pacientes de peso corporal inferior a 50 kg pueden experimentar más eventos adversos y, por este motivo, pueden ser más propensos a abandonar el tratamiento.

Al igual que en el caso de otros parasimpaticomiméticos, se debe tener cuidado al utilizar

Exelon en pacientes con síndrome de disfunción sinusal o trastornos de la conducción (bloqueo sinoauricular y bloqueo aurículoventricular)

La estimulación colinérgica puede fomentar la secreción de ácido gástrico y exacerbar la obstrucción urinaria y las convulsiones. Se aconseja tener cautela a la hora de proporcionar tratamiento a pacientes predispuestos a dichos trastornos.

Al igual que otros parasimpaticomiméticos, Exelon se debe utilizar con precaución en los pacientes con antecedentes de asma o de enfermedad pulmonar obstructiva.

Al igual que otros parasimpaticomiméticos, la rivastigmina puede inducir o exacerbar los síntomas extrapiramidales. En los pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson que recibieron tratamiento con las cápsulas de Exelon se ha observado un agravamiento de los síntomas parkinsonianos, especialmente de los temblores

Reacciones cutáneas

En pacientes que presentan reacciones en el lugar de aplicación de un parche de Exelon indicativas de una dermatitis alérgica de contacto y que todavía necesitan tratamiento con rivastigmina, el tratamiento sólo debe sustituirse por la rivastigmina oral después de practicar una prueba de alergia con resultados negativos, y siempre bajo estrecha supervisión médica.

Es posible que algunos pacientes sensibilizados a la rivastigmina por exposición a un parche de esta sustancia no puedan recibir rivastigmina en ninguna otra forma farmacéutica.

Se debe sospechar la existencia de una dermatitis alérgica de contacto si las reacciones en el lugar de la aplicación del parche trascienden el tamaño de éste, si existen signos de una reacción local más intensa (por ejemplo, eritema, edema, pápulas o vesículas en aumento) y si los síntomas no se alivian significativamente en un plazo de 48 horas después de retirar el parche. En esos casos, es necesario suspender el tratamiento

Desde la comercialización del producto se han recibido comunicaciones aisladas de pacientes que padecieron dermatitis alérgica (diseminada) cuando se les administró rivastigmina, con independencia de la vía de administración (oral o transdérmica). En esos casos, es necesario suspender el tratamiento. Se deben dar las correspondientes instrucciones a los pacientes y a sus cuidadores.

Poblaciones especiales

Los pacientes con disfunción renal o hepática clínicamente significativa pueden padecer más reacciones adversas. Es necesario aplicar estrictamente las recomendaciones de ajuste de la dosis en función de la tolerabilidad para cada paciente. No se han estudiado pacientes con disfunción hepática grave. No obstante, las cápsulas de Exelon pueden usarse en esta población de pacientes a condición de ejercer una vigilancia estrecha.

Conducción y uso de máquinas

La demencia en la enfermedad de Alzheimer y de Parkinson puede provocar una alteración gradual de la capacidad de conducir vehículos o comprometer la facultad de manejar máquinas. La rivastigmina puede inducir mareo y somnolencia, en especial cuando se inicia el tratamiento o se aumenta la dosis. Por lo tanto, el médico terapeuta debe evaluar periódicamente si los pacientes con demencia tratados con Exelon están en condiciones de conducir vehículos o de manejar máquinas complejas.

3.2 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.2.1. EPAMIN 100 mg CÁPSULAS EPAMIN SUSPENSIÓN

Expediente : 30051
Radicado : 2016111987 / 2017131267
Fecha : 12/09/2017
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada cápsula de administración oral contiene 100 mg de fenitoína sódica
Cada 100 mL de suspensión contienen 2,5g de fenitoína

Forma farmacéutica:

Cápsulas
Suspensión oral

Indicaciones: Anticonvulsivante

Contraindicaciones:

La fenitoína está contraindicada en pacientes hipersensibles a la fenitoína, o a los ingredientes inactivos del producto, o a otras hidantoínas. No se debe administrar

en mujeres en embarazo, en pacientes con trastornos hepáticos o hematológicos y falla renal.

La administración concomitante de fenitoina está contraindicada con delavirdina debido a la potencialidad de pérdida de respuesta virológica y la posible resistencia a delavirdina o a la clase de inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa

Riesgo de trastornos de la densidad mineral ósea con el uso a largo plazo, que puede conducir al desarrollo de osteopenia, osteoporosis y fracturas. Durante el tratamiento a largo plazo se recomienda monitorear la densidad mineral ósea del paciente.

Solicitud:

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017007332 emitido mediante Acta No. 06 de 2017, numeral 3.12.10, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Inserto basado en CDS versión 12.0 + 13.0 de Junio 15 de 2016
- Información para prescribir basada en CDS versión 12.0 + 13.0 de Junio 15 de 2016

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra validos los argumentos del interesado y recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Inserto basado en CDS versión 12.0 + 13.0 de Junio 15 de 2016
- Información para prescribir basada en CDS versión 12.0 + 13.0 de Junio 15 de 2016

3.2.2. EPAMIN ® SUSPENSION

Expediente : 20040082
Radicado : 2017026875 / 2017107795
Fecha : 31/07/2017
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada 100mL contiene 2.5g de Fenitoina usp (no micronizada)

Forma farmacéutica: Suspensión oral

Indicaciones: Anticonvulsivante.

Contraindicaciones:

La fenitoina está contraindicada en pacientes hipersensibles a la fenitoina, o a los ingredientes inactivos del producto, o a otras hidantoínas. No se debe administrar en mujeres en embarazo, en pacientes con trastornos hepáticos o hematológicos y falla renal.

La administración concomitante de fenitoina está contraindicada con delavirdina debido a la potencialidad de pérdida de respuesta virológica y la posible resistencia a delavirdina o a la clase de inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa

Riesgo de trastornos de la densidad mineral ósea con el uso a largo plazo, que puede conducir al desarrollo de osteopenia, osteoporosis y fracturas. Durante el tratamiento a largo plazo se recomienda monitorear la densidad mineral ósea del paciente.

Solicitud:

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017005417 emitido mediante concepto Acta No. 23 de 2015, numeral 3.16.10, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Inserto versión basada en CDS versión 14.0 de Noviembre 30 de 2016
- Información para prescribir versión basada en CDS versión 14.0 de Noviembre 30 de 2016

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra validos los argumentos del interesado y recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Inserto versión basada en CDS versión 14.0 de Noviembre 30 de 2016**
- **Información para prescribir versión basada en CDS versión 14.0 de Noviembre 30 de 2016**

3.2.3 PEDIAVIT ZINC POLVO

Expediente : 19943160
Radicado : 2014097229
Fecha : 05/08/2014
Interesado : Procaps S.A.

Principio Activo: Cada sobre por 25 gramos contiene: Vitamina A Palmitato 12,0 mg (Equivalente a 3000 UI de Vitamina A). Ácido Fólico 0,20 mg. Pantotenato de calcio 20,0 mg (Equivalente a 18,35 mg de ácido pantoténico). Biotina 1% 9 mg (Equivalente a 90 mcg de Biotina). Oxido de Magnesio Pesado 166,25 mg (Equivalente a 100 mg de magnesio). Nicotinamida 50,0 mg. Piridoxina Clorhidrato (Vitamina B6) 5,5 mg. Riboflabina 5-Fosfato Sodica 5,5227 mg (Equivalente a 4 mg de Riboflavina base). Tiamina Clorhidrato 3,0 mg. Vitamina D3 Polvo (100000 UI/g) 4 mg (Equivalente a 400UI de Vitamina D3). Vitamina E 50% Seca 60 mg (Equivalente a 30 UI de Vitamina E). Sulfato de Zinc Monohidrato 41,25 mg (Equivalente a 15 mg de Zinc). Ácido Ascórbico 150,0 mg. Hierro Polimaltosado (28% Fe) 85,75 mg (Equivalente a 24 mg de hierro). Carbonato de Calcio Pesado (40% Ca) (Equivalente a 500mg de Calcio). Cianocobalamina (Vitamina B12 1:1000) 5 mg (Equivalente a 5 mcg de vitamina B12).

Forma Farmacéutica: Polvo Oral para redispersar

Indicaciones: Suplemento multivitamínico

Contraindicaciones y advertencias: Ninguna conocida. El ácido fólico puede enmascarar la presencia de anemia perniciosa.

Solicitud: Teniendo en cuenta los antecedentes anteriormente citados y que se encuentra aplazada la emisión del concepto para los productos Pediavit Jalea y Pediavit Zinc, 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, incluir dentro de dicha evaluación el producto Pediavit Zinc Polvo expediente 19943160 y evaluar la respuesta (Radicado No. 15133523 del 17/12/2015) al concepto emitido mediante Acta No. 12 de 2015 numeral 3.1.2.5., con el fin de que se confirme la inclusión en norma farmacológica, indicaciones, contraindicaciones, condición de venta y dosificación; lo anterior para continuar con el proceso de evaluación de la solicitud de renovación del Registro Sanitario allegada bajo radicado No. 2014097229 del 05/08/2014.

Información propuesta:

Indicaciones: Suplemento multivitamínico

Contraindicaciones: Ninguna conocida

Advertencias: El ácido fólico puede enmascarar la presencia de anemia perniciosa.

Dosis: Niños: 1 sobre/día = 2,5 cucharadas = 25 g

Condición de venta: Venta libre.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora remite al interesado a los conceptos emitidos mediante Acta No. 17 de 2017 segunda parte SEMPB, numerales 3.12.1., 3.12.2, 3.12.3., y 3.12.4.

3.2.4. LACTO-KIT

Expediente : Radicado: 2017114004

Fecha : 10/08/2017

Interesado : Grupo de Registros Sanitarios

Principio activo: Sobre con lactosa monohidrato 25 g

Forma farmacéutica: polvo

Indicaciones: kit para prueba de intolerancia a la lactosa

Contraindicaciones y advertencias: No declara

Solicitud:

El grupo de Registros Sanitarios solicita a la Sala Especializada de la Comisión revisora conceptuar si el producto lactokit requiere registro sanitario como medicamento.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el producto de la referencia debe ser considerado como medicamento.

3.2.5. GASTROKIT

Radicado : 2017114006

Fecha : 10/08/2017

Interesado : Mutter & Asociados S.A.S

Principio activo: El producto gastrokit es una prueba diagnóstica por aliento que utiliza como sustrato fructosa, la cual es ingerida por el paciente, en la prueba para el diagnóstico de sobre crecimiento bacteriano entre otros mencionados en la solicitud, se solicita si la fructuosa requiere de registro sanitario.

Forma farmacéutica: Sobre con fructuosa en polvo 25g

Indicaciones: Diagnóstico de sobre crecimiento bacteriano

Contraindicaciones y advertencias: No menciona

Solicitud:

Se solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la comisión revisora conceptuar si la Fructosa (sustrato) que contiene el producto Gastrokit, requiere de registro sanitario en Colombia, teniendo en cuenta la información allegada por el solicitante y que se envía a la sala por archivo adjunto con este radicado

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el producto de la referencia debe ser considerado como medicamento.

3.2.6. HEBAL UNGÜENTO

Expediente : 38375

Radicado : 2016055301

Fecha : 24/04/2016

Interesado : Laboratorio Franco Colombiano La Francol S.A.S

Principio activo: Cada 100 g de ungüento contienen hidrocortisona acetato 1 g + benzocaina 2 g

Forma farmacéutica: Ungüento proctológico

Indicaciones: Terapia corticosteroide de la piel, tratamiento sintomático tópico de hemorroides.

Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad al medicamento, lesiones tuberculosas, micóticas y virales de la piel y mucosas.

Este producto contiene Benzocaína y puede causar metahemoglobinemia. Consulte a su médico inmediatamente si presenta alguno de los siguientes signos

y síntomas durante las primeras dos horas después de la administración del medicamento: piel, uñas y labios pálidos, grises o azulados, dolor de cabeza, mareo, dificultad para respirar, náuseas, fatiga y frecuencia cardíaca rápida. Pacientes con problemas respiratorios como asma, bronquitis o enfisema, enfermedades cardíacas y fumadores tienen un mayor riesgo de complicaciones relacionadas con metahemoglobinemia. Contraindicado en pacientes con antecedente de metahemoglobinemia por benzocaína.

Solicitud:

El grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta 35 de 2012 numeral 3.1.7.4., en cuanto a la forma farmacéutica, la Norma Farmacológica, las indicaciones y las vías de administración.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 35 de 2012, numeral 3.1.7.4., en el sentido de indicar que la información respecto a indicaciones, forma farmacéutica, vía de administración y norma farmacológica son las siguientes para el producto de la referencia:

Indicaciones: Tratamiento sintomático tópico de hemorroides.

Forma farmacéutica: Ungüento tópico (proctológico)

Vía de administración: Rectal

Norma farmacológica: 7.8.0.0.N40

3.2.7. RADICADO 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 Biprofenid 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 aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.2.8. FURAZOLIDONA

Expediente : 20037611
Radicado : 2016151958
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la Información para prescribir Versión 01, Septiembre 2016, en cuanto a los ítem de:

1. Precauciones: Estas se encuentran descritas en el MartinDale Versión 36, página 834 Precautions: Furazolidone should be used with caution in those with G6PD deficiency because of the risk of haemolytic anaemia. It should not be given to infants under 1 month of age since their enzyme systems are immature.

2. Interacciones medicamentosas: Estas se encuentran descritas en el MartinDale Versión 36, página 834 "Interactions: A disulfiram-like reaction has been reported in patients taking alcohol while on furazolidone therapy; alcohol should be avoided during, and for a short period after, treatment with furazolidone. Furazolidone is an MAOI and the cautions advised for these drugs regarding use with other drugs, especially indirect-acting sympathomimetic amines, and the consumption of food and drink containing tyramine, should be observed. However, there appear to be no reports of hypertensive crises in patients receiving furazolidone and it has been suggested that, since furazolidone inhibits monoamine oxidase gradually over several days, the risks are small if treatment is limited to a 5-day course. Toxic psychosis has been reported in a patient receiving furazolidone and amitriptyline"

3. Posología y modo de uso: MARTINDALE – Edición 38 Páginas 933-934

4. Reacciones adversas: Estas se encuentran descritas en el MartinDale Versión 36, página 834 "Adverse Effects: The most common adverse effects of furazolidone involve the gastrointestinal tract and include nausea and vomiting. Dizziness, drowsiness, headache, and a general malaise have also been reported.

5. Toxicidad

Las indicaciones y contraindicaciones que se allegan para el producto no se encuentran conceptuadas en actas de la SEMPB-CR, pero estas se encuentran descritas en micromedex, sin embargo, se evidencia que las contraindicaciones son más extensas a las presentadas, indicar ¿si estas pueden ser extensivas al producto o como se encuentran descritas actualmente se cuenta correcto.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que, para el producto de la referencia la información farmacológica es la siguiente:

Indicaciones:

Gastroenteritis bacteriana causada por gérmenes sensibles. Giardiasis

Contraindicaciones:

- **Hipersensibilidad a la furazolidona, nitrofuranos o cualquiera de sus componentes con daño en la función renal**
- **Deficiencia de la enzima glucosa 6- fosfato dehidrogenasa.**
- **Niños menores de un mes**
- **Primer trimestre del embarazo.**
- **Administración concomitante con alcohol causar una reacción tipo disulfiram.**
- **Medicamentos inhibidores de la MAO, alimentos que contienen tiramina y aminos simpaticomiméticas de acción directa (es decir, fenilefrina, efedrina, anfetamina)**

Precauciones y Advertencias:

- **Se deben vigilar las reacciones inusuales o alergia a la furazolidona o algún otro medicamento.**
- **Antes de su administración se debe evaluar riesgo beneficio.**
- **La aparición de polineuropatía axonal sensorial o sensomotora es una complicación común de este medicamento. Esta neuropatía puede aparecer en cualquier momento durante la terapia y permanecer por meses, años o volverse permanente. Los pacientes con mayor riesgo de sufrirla son los diabéticos, anémicos, en falla renal, los pacientes**

que tengan desbalances hidroelectrolíticos y aquellos con deficiencia de vitamina B12 o que sufran enfermedades debilitantes. Se recomienda suspender su uso al primer signo de neuropatía.

- Los pacientes con deficiencia de la glucosa 6 fosfato deshidrogenasa tienen mayor riesgo de desarrollar anemia hemolítica; se debe discontinuar el tratamiento si se observan síntomas de la misma.
- Este medicamento es hepatotóxico; la reacción puede empezar como hepatitis y llegar a convertirse en falla fulminante. Discontinuar si se observan signos de hepatitis.
- Las reacciones adversas a nivel pulmonar se desarrollan en pacientes con tratamientos prolongados (6 meses o más); en pacientes que requieran esas terapias prolongadas, se debe medir la función pulmonar con frecuencia.
- El uso prolongado puede resultar en superinfecciones, incluida la colitis pseudomembranosa y diarrea asociada a *Clostridium difficile*.
- En ocasiones poco frecuentes, el consumo concomitante de bebidas alcohólicas o preparaciones que contiene alcohol con la administración de furazolidona puede ocasionar efectos secundarios como enrojecimiento de la cara, dificultad para respirar, desmayos, sensación de opresión en el pecho. Efectos que desaparecen luego de 24 horas sin tratamiento. También puede presentarse si toma bebidas alcohólicas hasta 4 días después de terminar el tratamiento con furazolidona.
- Con la administración de furazolidona con determinados alimentos, bebidas u otros medicamentos puede causar reacciones adversas como hipertensión arterial grave. Los alimentos y bebidas añejadas o fermentados generalmente contienen tiramina u otras sustancias que aumenten la presión arterial.
- No se debe ingerir los alimentos mencionados por al menos 2 semanas después de tomar la furazolidona. Es posible que continúe la reacción durante este periodo.
- Debe continuar en seguimiento por su médico tratante. Si después de 1 semana no mejora o empeoran los síntomas, debe consultar con su médico tratante.

Dosificación:

Adultos:

Vía oral:

Dosis habitual: 100 mg cada 6 horas

Duración del tratamiento:

Diarrea bacteriana, cólera: 5 a 7 días. En ocasiones se pueden administrar tratamientos más cortos (2 a 5 días).

Giardiasis: 7-10 días. Los tratamientos de menos de 7 días están asociados con una reducción en la eficacia (20% después de 5 días contra 92% después de 7 días).

Pediatría:

Vía oral:

Niños mayores a 1 mes y niños: 1,25 mg/kg/dosis cada 6 horas.

Duración del tratamiento:

Diarrea bacteriana, cólera: 5 a 7 días.

Giardiasis: 7-10 días.

Dosis máxima: 8.8 mg/kg/día (1).

Población especial:

Embarazo:

Está contraindicado durante el primer trimestre de embarazo. Los estudios realizados en animales han revelado efectos adversos en el feto pero no hay estudios controlados en mujeres o no se dispone de estudios en mujeres y animales. Sólo se deben administrarse en el segundo y tercer trimestre si el beneficio justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia: no existe evidencia de seguridad durante la lactancia. No se recomienda su uso. Debe evaluarse riesgo beneficio de suspender la lactancia.

Población pediátrica: No se recomienda su uso en niños menores de 1 mes.

Insuficiencia hepática: Es un medicamento hepatotóxico, se debe usar con precaución en esta población.

Enfermedad renal: Administrar con precaución en pacientes con daño renal.

Adulto mayor: No se encuentra información acerca del uso de este medicamento en esta población.

Reacciones Adversas:

Serios:

- **Cardiovasculares:** Hipertensión.
- **Endocrinos:** Hipoglicemia
- **Gastrointestinales:** hemorragia gastrointestinal
- **Hematológicos:** agranulocitosis, anemia, eosinofilia, hemolisis, anemia hemolítica, leucopenia, púrpura.
- **Hepáticos:** hepatotoxicidad, ictericia.
- **Inmunológicos:** reacción de hipersensibilidad.
- **Neurológicos:** neuropatía, neurotoxicidad, somnolencia.
- **Psiquiátricos:** mareo, manía, agitación psicomotora, desórdenes psicóticos.
- **Renales:** uroanálisis anormal, orina coloreada, nefritis, oliguria.
- **Efectos respiratorios:** disnea, eosinofilia pulmonar
- **Otros:** reacción disulfirámica con alcohol.

Comunes:

- **Dermatológicos:** rash.
- **Gastrointestinales:** dolor abdominal, diarrea, náusea, vómito.
- **Neurológicos:** mareos, dolor de cabeza, insomnio, vértigo

Interacciones:

No se recomienda el uso de furazolidona con cualquiera de los siguientes medicamentos:

- **Amitriptilina:** neurotoxicidad, síndrome serotoninérgico (hipertensión, hipertermia, mioclonia, cambios en el estado mental).
- **Apraclonidina:** potenciación de los efectos de inhibición de la monoamino oxidasa
- **Atomoxetina:** riesgo de aumento de síndrome serotoninérgico (hipertermia, rigidez, mioclonia, inestabilidad autónoma con posibles fluctuaciones rápidas de signos vitales y cambios en el estado mental que incluye agitación extrema progresiva al delirio y coma).
- **Benzfetamina:** crisis hipertensiva (dolor de cabeza, hiperpirexia, hipertensión)
- **Brimonidina:** urgencia hipertensiva o emergencias.
- **Citalopram:** debilitamiento, hiperreflexia, incoordinación.

- Clovoxamina: debilitamiento, hiperreflexia, incoordinación.
- Ciclobenzaprina: crisis hipertensivas (dolor de cabeza, hiperpirexia, hipertensión) o severo ataques convulsivos.
- Ciproheptadina: prolongados e intensificados efectos anticolinérgicos
- Dexmetilenidato: crisis hipertensa
- Dextroabfetamina: prolongados e intensificados efectos antiolinergicos
- Dietilpropion: crisis hipertensa (dolor de cabeza, hiperpirexia, hipertensión)
- Escitalopram: debilitamiento, hiperreflexia e incoordinación.
- No se recomienda el uso de furazolidona con cualquiera de los siguientes medicamentos:
- Amitriptilina: neurotoxicidad, síndrome serotoninérgico (hipertensión, hipertermia, mioclonia, cambios en el estado mental.
- Apraclonidina: potenciación de los efectos de inhibición de la monoamino oxidasa
- Atomoxetina: riesgo de aumento de síndrome serotoninérgico (hipertermia, rigidez, mioclonia, inestabilidad autónoma con posibles fluctuaciones rápidas de signos vitales y cambios en el estado mental que incluye agitación extrema progresiva al delirio y coma.
- Benzfetamina: crisis hipertensiva (dolor de cabeza, hiperpirexia, hipertensión)
- Brimonidina: urgencia hipertensiva o emergencias.
- Citalopram: debilitamiento, hiperreflexia, incoordinación.
- Clovoxamina: debilitamiento, hiperreflexia, incoordinación.
- Ciclobenzaprina: crisis hipertensivas (dolor de cabeza, hiperpirexia, hipertensión) o severo ataques convulsivos.
- Ciproheptadina: prolongados e intensificados efectos anticolinérgicos
- Dexmetilenidato: crisis hipertensa
- Dextroabfetamina: prolongados e intensificados efectos antiolinergics
- Dietilpropion: crisis hipertensa (dolor de cabeza, hiperpirexia, hipertensión)
- Escitalopram: debilitamiento, hiperreflexia e incoordinación.
- Femoxetina: debilitamiento, hiperreflexia e incoordinación,
- Fluoxetina: debilitamiento, hiperreflexia e incoordinación,
- Fluvoxamina: debilitamiento, hiperreflexia e incoordinación
- Guanadrel: disminución de la respuesta antihipertensiva del guanadrel o una crisis hipertensiva (inhibidores de la mao)
- Hidroxitriptofano: aumento de riesgo de síndrome serotoninérgico
- Isocarboxazida: riesgo aumentado de crisis hipertensiva o convulsiva.

- **Levometadilo:** aumento de los niveles de levometadilo o metabolitos activos.
- **Maprotilina:** neurotoxicidad.
- **Mazindol:** crisis hipertensiva,
- **Metadona:** aumento de síndrome serotoninérgico
- **Metanfetaminas:** crisis hipertensiva
- **Metildopa:** crisis hipertensiva
- **Metilfenidatos:** crisis hipertensivas
- **Milnacipran:** toxicidad del sistema nervioso central o síndrome serotoninérgico
- **Morfina:** hipotensión, depresión respiratoria.
- **Nafezodona:** debilitamiento, hiperreflexia e incoordinación
- **Nefopam:** aumento de excitación del SNC
- **Opipramol:** neurotoxicidad, síndrome serotoninérgico.
- **Paroxetina:** debilitamiento, hiperreflexia e incoordinación
- **Fendimetrazina:** crisis hipertensiva.
- **Pseudoefedrina:** crisis hipertensiva
- **Reserpina:** aumenta niveles de catecolamina
- **Sertralina:** debilitamiento, hiperreflexia e incoordinación
- **Sibutramina:** neurotoxicidad o síndrome serotoninérgico.
- **Tapentadol:** neurotoxicidad, síndrome serotoninérgico.
- **Terbenazina:** aumento de niveles de catecolaminas.
- **Tranilcipromina:** riesgo aumentado de crisis hipertensiva.
- **Venlafaxina:** debilitamiento, hiperreflexia e incoordinación.
- **Zimedina:** debilitamiento, hiperreflexia e incoordinación.
- **Albuterol:** aumento de agitación, taquicardia, hipomanía
- **Altreamina:** riesgo aumentado de hipotensión ortostática severa
- **Anfetamina:** crisis hipertensiva
- **Adfomoterol:** riesgo aumentado de hipotensión ortostática severa.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto a las contraindicaciones, precauciones y advertencias, dosificación, interacciones, reacciones adversas a lo conceptuado anteriormente.

3.2.9. 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.

3.2.10. 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 tóxica.

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.

3.3. ACLARACIONES

3.3.1. ANGELIQ®

Expediente : 19946953
Radicado : 2015158958 / 2016151815

Composición: Cada tableta recubierta 2mg de Drospirenona Micro 15 + 1mg de Estradiol

Forma farmacéutica: Tableta recubierta.

Indicaciones: Terapia de reemplazo hormonal (TRH) combinada continua.

Contraindicaciones: Conocimiento o sospecha de cáncer de mama. Diagnóstico confirmado o sospecha de tumores malignos estrógeno-dependientes. Hiperplasia endometrial no tratada. Antecedentes de desórdenes tromboembólicos.

Enfermedad tromboembólica reciente o activa. Porfiria. Insuficiencia renal severa o aguda. Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del preparado.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016009154 emitido mediante Acta No. 06 de 2016, numeral 3.13.16, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Inserto versión 11 / 16 de octubre de 2015
- Información para Prescribir versión 11 / 14 de julio de 2015

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. 02 de 2017 numeral 3.13.8.; por cuanto se aprobó el inserto versión 11 / 16 de julio de 2015 y la información para Prescribir versión 11 / 14 de julio de 2015 para el producto de la referencia, pero estos documentos contiene información para dos concentraciones Estradiol 0,5mg/Drospirenona 0,25mg/tab y Estradiol 1mg/Drospirenona 2mg/tab, presentando indicación no aprobada en el registro del expediente 19946953 “Prevención de la osteoporosis post-menopausica” para el cual aplica la solicitud, siendo necesario allegar soporte clínico; además no se hace mención a la respuesta dada por el usuario frente al requerimiento de incluir porfiria en las contraindicaciones.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 02 de 2017, numeral 3.13.8., en el sentido de corregir el concepto quedando así:

- **Se niega el inserto versión 11/16 de julio de 2015 y la información para prescribir versión 11/14 de julio de 2015 para el producto de la referencia por cuanto no se ajusta a los requerimientos de retirar la indicación no aprobada: “prevención de la osteoporosis postmenopausica”. Adicionalmente, la Sala aclara que si el interesado solicita la modificación de las indicaciones debe hacerlo indicando cuales son las nuevas indicaciones y allegar los estudios clínicos que la sustenten mediante el procedimiento de modificación de indicaciones.**
- **En cuanto a no incluir porfiria el interesado lo justificó y la argumentación del interesado es adecuada.**

3.3.2. B12 ANKERMANN

Expediente : 20123418
Radicado : 2017021007

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 10 de 2017, numeral 3.1.6.1., en el sentido de indicar que para el producto de la referencia el número de Expediente es 20123418 y el número de Radicación es 2017021007 y no como aparece en el acta mencionada.

3.3.3. MAGNEROT

Expediente : 20123416
Radicado : 2017020991

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 10 de 2017, numeral 3.1.1.4, en el sentido de indicar que para el producto de la referencia el número de Expediente es 20123416 y el número de Radicación es 2017020991 y no como aparece en el acta mencionada.

3.3.4. RESINCALCIO

Radicado : 17110442
Fecha : 20/10/2017
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S

El interesado solicita ante la Sala Especializada de medicamentos de la Comisión Revisora, la aclaración del Acta No. 75 de 1996 numeral 2.1.2., en el sentido de corregir la composición del principio activo 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 100 gr de polvo contienen Poliestireno sulfonato cálcico 99g”, quedando registrado en la Norma farmacológica con esta concentración desde esta fecha.

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 75 de 1996 numeral 2.1.2 en el sentido de corregir lo aprobado en la Norma Farmacológica:

10.4.0.0. N10: Resincalcio: Cada 100 mg de polvo contiene Poliestireno sulfonato cálcico 99.75 g

Siendo las 16:00 del día 27 de Noviembre 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