COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 18

SESIÓN ORDINARIA - PRESENCIAL

08, 09, 10 Y 11 DE SEPTIEMBRE DE 2014

ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

3. TEMAS A TRATAR

3.1. EVALUACIONES FARMACOLÓGICAS
3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO
3.1.2. PRODUCTO NUEVO
3.1.3. PRODUCTO BIOLÓGICO
3.1.4. NUEVA ASOCIACIÓN
3.1.5. NUEVA FORMA FARMACÉUTICA
3.1.6. NUEVA CONCENTRACIÓN
3.1.7. INCLUSIÓN EN NORMAS FARMACOLÓGICAS
3.1.9. NUEVA DOSIFICACIÓN
3.1.11. NUEVA VÍA DE ADMINISTRACIÓN
3.2. ESTUDIOS FARMACOCINÉTICOS
3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES
3.4. MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES
3.6. INFORMES DE SEGURIDAD
3.10. DERECHOS DE PETICIÓN
3.11. CONSULTAS
3.12. ACLARACIONES Y CORRECCIONES

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1
SC 7341 - 1
CO-SC-7341-1

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Dr. Jorge Olarte Caro
Dr. Jesualdo Fuentes González
Dra. Olga Clemencia Buriticá Arboleda
Dr. Manuel José Martínez Orozco
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón
Dr. Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
Dra. Lucía del Rosario Arteaga de García

Secretaria Ejecutiva de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos
Mayra Alejandra Gómez Leal

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

No aplica

3. TEMAS A TRATAR

3.1. EVALUACIONES FARMACOLÓGICAS

3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO.

3.1.1.1. ZEMIGLO® 50 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20079040
Radicado : 2014078261
Fecha : 2014/06/27
Interesado : Stendhal Colombia S.A.S.
Fabricante : LG Life Sciences, Ltd.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Composición: Cada tableta contiene 68.9 mg de gemigliptina tartrato sesquihidrato equivalente a 50.0 mg de gemigliptina

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones: Zemiglo® está indicado como un complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 en monoterapia, o en combinación con metformina en pacientes con control glucémico inadecuado con metformina sola.

Contraindicaciones: Zemiglo® está contraindicado en:

Pacientes con antecedentes de una reacción seria de hipersensibilidad, es decir, angioedema o anafilaxia, a otro inhibidor de dipeptidil peptidasa-4 (DPP4)
Pacientes con diabetes tipo I o cetoacidosis diabética.

Advertencias y precauciones:

- Insuficiencia renal
- Insuficiencia cardiaca
- Insuficiencia hepática
- Reacciones de hipersensibilidad
- Pancreatitis aguda

Reacciones adversas: Hipoglucemia, bacteriuria asintomática, incremento de la amilasa en sangre, incremento de la lipasa, urticaria, reacciones anafilácticas.

Interacciones:

- Metformina: disminución del 13% de la Cmáx de la metformina, sin alterar su AUC; la farmacocinética de la gemigliptina no se alteró.
- Pioglitazona: disminución del AUC y de la Cmáx de la pioglitazona en un 15 y 17%, respectivamente; la farmacocinética de la gemigliptina no se alteró.
- Ketoconazol: aumentó el AUC de la fracción activa y la suma de gemigliptna y su metabolito activo.
- Rifampicina: disminuyó el AUC y la Cmáx de gemigliptina en 80 y 59%, respectivamente; la Cmáx del metabolito activo de gemigliptina no se afectó cuando el AUC disminuyó 41%.
- No se recomienda la coadministración de rifampicina, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifabutina, fenobarbital ni otros inductores de CYP3A4

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos: Dosis máxima de 50 mg/día, con o sin alimentos.
Niños: No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años de edad
Adultos con insuficiencia renal: Utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa e independientemente del tiempo de la hemodiálisis.
Adultos con insuficiencia cardiaca: No se recomienda en pacientes con clase funcional II-IV de la NYHA.
Adultos con insuficiencia hepática: Se recomienda tener precaución cuando se utilice en esta población

Vía de Administración: Oral.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica.

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 Versión 1 de Junio 24 de 2014
- Inserto Versión 1 de Junio 24 de 2014
- Considere como nueva entidad química al principio activo Gemigliptina

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos comparativos adicionales e informes de seguridad que permitan evaluar reacciones adversas a nivel pancreático y cardiovascular.

3.1.1.2. DAKLINZA® 30mg TABLETAS RECUBIERTAS
DAKLINZA® 60mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20079424
Radicado : 2014083185
Fecha : 2014/07/10
Interesado : Bristol-Myers Squibb de Colombia S.A.

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Fabricante : Bristol-Myers Squibb Company

Composición:

Cada tableta contiene 33,0 mg de daclatasvir diclorhidrato equivalente a 30 mg de daclatasvir

Cada tableta contiene 66,0 mg de daclatasvir diclorhidrato equivalente a 60 mg de daclatasvir

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Daklinza® (daclatasvir) es un inhibidor del complejo de replicación NS5A del virus de la Hepatitis C (VHC) indicado en combinación con otros agentes para el tratamiento de la infección crónica por el VHC.

Contraindicaciones: Daklinza® (daclatasvir) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a daclatasvir o a cualquier otro componente de Daklinza™. Daclatasvir está contraindicado en combinación con fármacos que son inductores potentes de la enzima 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4). Las contraindicaciones a otros agentes del régimen también se aplican a la terapia de combinación con daclatasvir. Daclatasvir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina está contraindicado en mujeres embarazadas y en hombres cuya pareja mujer está embarazada.

Advertencias y precauciones:

Daklinza® (Daclatasvir) no debe administrarse como monoterapia. Las pacientes deben obtener un resultado negativo en la prueba de embarazo realizada antes de iniciar la terapia con peginterferón alfa y ribavirina, deben usar al menos 2 métodos anticonceptivos efectivos y deben realizarse pruebas de embarazo mensuales. Estudios de daclatasvir en animales han mostrado toxicidad materna y del desarrollo. Daklinza® no se recomienda durante el embarazo o en mujeres en edad fértil que no usen métodos anticonceptivos. Se debe mantener el uso de métodos anticonceptivos efectivos durante 5 semanas después de completar la terapia con Daklinza®.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más comunes (≥ 10%) observadas con Daklinza® en combinación con Sunvepra® fueron cefalea y fatiga. Las reacciones adversas más comunes (≥ 15%) observadas con Daklinza® en combinación con Sunvepra®,

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

peginterferón alfa y ribavirina fueron fatiga, cefalea, prurito, astenia, enfermedad tipo influenza, insomnio, anemia, erupción cutánea, alopecia, irritabilidad y náuseas.

Interacciones: Potenciales de otros fármacos para afectar a Daklinza®

Daclatasvir es un sustrato de CYP3A4. Por lo tanto, los inductores moderados o potentes de CYP3A4 pueden disminuir los niveles plasmáticos y el efecto terapéutico de daclatasvir. Los inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, claritromicina, eritromicina, itraconazol, ketoconazol, ritonavir) pueden aumentar los niveles plasmáticos de daclatasvir.

Potencial de Daklinza® para afectar a otros fármacos.

Daclatasvir es un inhibidor del transportador de glicoproteína P (P-gp), el anión orgánico que transporta el polipéptido (OATP) 1B1 y 1B3, y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP). La administración de Daklinza®. Puede aumentar la exposición sistémica a los productos medicinales que son sustratos de P-gp, OATP 1B1 o 1B3, o BCRP, que pueden aumentar o prolongar su efecto terapéutico y las reacciones adversas. Se debe tener precaución si el producto medicinal tiene un estrecho rango terapéutico.

- Otros fármacos

Sobre la base de los resultados de los estudios de interacciones medicamentosas, no se recomienda ningún ajuste de dosis cuando se administra Daklinza® con asunaprevir, ciclosporina, escitalopram, etinil estradiol+norgestimato, etinil estradiol+acetato de noretindrona, famotidina, metadona, midazolam, omeprazol, peginterferón alfa, ribavirina, simeprevir, sofosbuvir, tacrolimus o tenofovir.

Dosificación y Grupo Etario: 60 mg por vía oral una vez al día, con o sin alimento.

Daklinza® debe administrarse en combinación con otros agentes.

Regímenes recomendados para pacientes que no recibieron tratamiento previo y para no respondedores a peginterferón alfa y ribavirina:

Genotipo del virus de la hepatitis C (VHC)	Tratamiento	Duración
Genotipo 1b	Daklinza® y Sunvepra®	24 semanas

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Genotipo 1 ó 4	Daklinza®, Sunvepra®, peginterferón alfa y ribavirina	24 semanas

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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
- IPP: Versión de Abril 2014
- Inserto con Información para el Paciente: Versión de Abril 2014
- Se considere como nueva entidad química al principio activo Daclatasvir

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la evaluación de éste producto dado lo voluminoso del expediente (84 tomos, 16448 folios).

3.1.1.3. SYLVANT®

Expediente : 20079305
Radicado : 2014081666
Fecha : 2014/07/07
Interesado : Janssen Cilag S.A
Fabricante : Cilag AG

Composición: Cada vial contiene siltuximab 100 mg y siltuximab 400 mg

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Sylvant™ se indica para el tratamiento de pacientes con enfermedad multicéntrica de Castleman (MCD) quienes sean virus de inmunodeficiencia humana (VIH) negativos y virus de herpes humano tipo 8 (HHV-8) negativos

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Precauciones:

- Parámetros de lípidos:

Se observaron elevaciones en los triglicéridos y el colesterol (parámetros de lípidos) en pacientes tratados con Sylvant®. Los pacientes se deben manejar según los lineamientos clínicos vigentes para el manejo de la hiperlipidemia.

- Reacciones relacionadas con la perfusión e hipersensibilidad:

Durante la perfusión IV de Sylvant®, las reacciones de perfusión leves a moderadas pueden mejorar tras la disminución o interrupción de la perfusión. Tras la resolución de la reacción, se puede considerar reiniciar la perfusión con una tasa de perfusión inferior y una administración clínica de antihistamínicos, acetaminofeno y corticosteroides. Para los pacientes que no toleran la perfusión tras estas intervenciones, se debe interrumpir el tratamiento con Sylvant®.

Neoplasias: Los medicamentos inmunomodulatorios pueden aumentar el riesgo de neoplasias. De acuerdo con la experiencia limitada con siltuximab los datos actuales no sugieren ningún riesgo de neoplasia.

Perforación gastrointestinal: Se ha informado perforación gastrointestinal (GI) en ensayos clínicos de siltuximab, aunque no en ensayos de MCD. Utilice con precaución en pacientes que pueden tener un riesgo mayor de perforación GI. Evalúe de inmediato a los pacientes que presenten síntomas que puedan sugerir o asociarse con una perforación GI.

Advertencias:

- Infecciones graves activas concurrentes:

Se deben tratar las infecciones, entre ellas las infecciones localizadas, antes de la administración de Sylvant®. Se observaron infecciones graves, como por ejemplo, neumonía y sepsis, durante los estudios clínicos. Sylvant® puede enmascarar signos y síntomas de inflamación aguda, entre ellos, supresión de fiebre y de reactantes de fase aguda tales como la proteína C reactiva (PCR). Por lo tanto, los prescriptores deben monitorizar con diligencia a los pacientes que reciben tratamiento a fin de detectar infecciones graves.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1
SC 7341 - 1
CO-SC-7341-1

Vacunas: No se deben administrar vacunas vivas y atenuadas de manera concurrente o 4 semanas antes de iniciar la administración de Sylvant®, dado que no se ha establecido seguridad clínica y debido a que la inhibición de IL 6 puede interferir con la respuesta inmune normal a nuevos antígenos.

Durante o después de la perfusión:
Se debe interrumpir el tratamiento con Sylvant® en pacientes que presenten reacciones graves de hipersensibilidad relacionadas con la perfusión (por ejemplo, anafilaxia). El manejo de las reacciones de perfusión graves se debe dictar mediante los signos y síntomas de la reacción. Tanto el personal como el medicamento adecuados deben estar disponibles para tratar la anafilaxia, si ocurre.

Reacciones adversas: Las reacciones adversas más frecuentes (>20% de pacientes) durante el tratamiento con Sylvant® en los estudios clínicos de MCD fueron las siguientes: Infección de las vías respiratorias superiores, prurito y erupción maculopapular. La reacción adversa más grave asociada con la administración de Sylvant® fue la reacción anafiláctica. Reacciones relacionadas con la perfusión e hipersensibilidad: En los estudios clínicos, Sylvant® estuvo asociado con una reacción relacionada con la perfusión o con reacción de hipersensibilidad en el 4,8% (reacción grave en el 0,8%) de los pacientes tratados con la monoterapia de Sylvant®.

Interacciones: En los estudios no clínicos, IL 6 es conocido por disminuir la actividad del citocromo P450 (CYP450). La unión del bioactivo IL 6 mediante el siltuximab puede ocasionar el aumento del metabolismo de sustratos del CYP450, dado que se normalizará la actividad enzimática del CYP450. Por lo tanto, la administración de Sylvant® con sustratos del CYP450 que tienen un índice clínico estrecho cuenta con la posibilidad de cambiar los efectos clínicos y la toxicidad del medicamento debido a las alteraciones en las vías del CYP450. Tras el inicio o la interrupción de Sylvant® en pacientes que reciben tratamiento con medicamentos concomitantes que son sustratos del CYP450 y tienen un índice clínico estrecho, se recomienda el monitoreo del efecto (por ejemplo, warfarina) o la concentración del medicamento (por ejemplo, ciclosporina o teofilina). La dosis del medicamento concomitante se debe ajustar según sea necesario. El efecto de Sylvant® en la actividad enzimática del CYP450 puede persistir durante varias semanas luego de la interrupción del tratamiento. Además, los prescriptores deben ser prudentes al administrar Sylvant® en forma conjunta con medicamentos del sustrato del CYP3A4 donde una disminución en la eficacia (por ejemplo, anticonceptivos orales) no sería deseada.

Dosificación y Grupo Etario:

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Dosificación: Sylvant® 11 mg/kg se coloca durante 1 hora como perfusión intravenosa administrada cada 3 semanas hasta el fracaso del tratamiento.
Se deben realizar pruebas de laboratorio hematológicas antes de cada dosis del tratamiento con Sylvant® durante los primeros 12 meses y cada 3 ciclos de la administración de la dosis posteriormente. El prescriptor debe considerar el retraso del tratamiento si no se cumplen los criterios terapéuticos establecidos relacionados con Recuento absoluto de neutrófilos, Recuento de plaquetas, hemoglobina antes de la administración de Sylvant®. No se recomienda la reducción de la dosis.

Grupo etario: Mayores de 18 años.

Vía de Administración: Intravenosa.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica.

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 versión 003 de fecha 05-mayo-14 y el inserto del 5 de mayo de 2014
- Se considere nueva entidad química al principio activo siltuximab

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe explicar la respuesta de los pacientes con los tipos histológicos vascular hialino y de células plasmáticas, es decir, un análisis en profundidad de la relación entre los tipos histológicos presentados por los pacientes y la respuesta al tratamiento instaurado; teniendo en cuenta que no hay claridad al respecto en los resultados de los estudios clínicos allegados.

3.1.1.4. DOLCETTINA®

Expediente : 20079303
Radicado : 2014081621
Fecha : 2014/07/07
Interesado : LaFrancol S.A.S.
Fabricante : Laboratorios Synthesis S.A.S.

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Composición: Cada mL de bepotastina (solución oftálmica de bepotastina besilato) al 1.5% contiene: Bepotastina besilato de 15 mg (equivalente a 10,7 mg bepotastina)

Forma farmacéutica: Solución oftálmica

Indicaciones: Bepotastina besilato solución oftálmica al 1,5% es un antagonista de los receptores H1 de histamina indicado para el tratamiento de prurito asociado con signos y síntomas de la conjuntivitis alérgica.

Contraindicaciones: Antecedentes de hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los demás componentes de la fórmula.

Precauciones: No tocar los párpados o sus alrededores con la punta del gotero ya que es posible que se contamine el frasco y la solución. Para reducir al mínimo la posibilidad de contaminación, se debe mantener el envase bien cerrado cuando no esté en uso.

Advertencias: La visión puede ser ligeramente borrosa después de la aplicación. No conducir, utilizar maquinaria, ni hacer ninguna actividad que requiera tener una buena visión, hasta estar seguro de poder realizar estas actividades de manera segura. Uso de lentes de contacto: La bepotastina no debe ser administrada mientras los lentes de contacto estén en uso. Se deben quitar los lentes de contacto antes de la instilación de bepotastina. El conservante de la bepotastina, el cloruro de benzalconio, puede ser absorbido por los lentes de contacto blandos. Los lentes se pueden volver a colocar después de 10 minutos de la administración de bepotastina. La bepotastina no debe utilizarse para tratar la irritación relacionada con lentes de contacto.

Reacciones adversas: La reacción adversa más frecuente que ocurre en aproximadamente el 25% de los sujetos fue la de ligero sabor inusual o desagradable en la boca después de la instilación. Otras reacciones adversas reportadas en el 2-5% de los sujetos fueron Irritación ocular leve; dolor de cabeza y nasofaringitis. Otros reacciones adversas de menor gravedad pueden incluir: secreción o congestión nasal, y dolor de garganta.

Experiencia post-comercialización: Las reacciones de hipersensibilidad se han reportado raramente posterior al uso de bepotastina. Las reacciones de hipersensibilidad pueden incluir prurito, erupción en el cuerpo, e inflamación de labios, lengua y/o garganta.

Uso en poblaciones específicas:

Categoría de Riesgo en el Embarazo: C.

Se han realizado estudios de teratogenicidad en animales. La bepotastina besilato no resultó ser teratogénica en ratas durante la organogénesis y el desarrollo fetal a dosis orales de hasta 200 mg/kg/día (lo que representa una concentración aproximada de 3.300 veces la usada para administración ocular tópica en humanos), pero mostró cierto potencial para causar anomalías esqueléticas a dosis de 1.000 mg/kg/día. No se observaron efectos teratogénicos en conejos a dosis por vía oral de hasta 500 mg/kg/día dados durante la organogénesis y el desarrollo fetal (13.000 veces> que las dosis usadas en seres humanos basados en mg/kg). Se evidenció infertilidad en ratas tratadas con bepotastina besilato oral 1.000 mg/kg/día, sin embargo, no se evidenció infertilidad en las ratas que recibieron 200 mg/kg/día (aproximadamente 3.300 veces la dosis dada par uso ocular tópico en los seres humanos). La concentración de bepotastina besilato radio marcada fue similar en el hígado fetal y el plasma materno después de una sola dosis oral. La concentración en otros tejidos fetales fue un tercio a una décima parte de la concentración plasmática de la madre. Un aumento de mortinatos y una disminución del crecimiento y desarrollo, se observaron en las crías nacidas de ratas que recibieron dosis orales de 1000 mg/kg/día durante los periódos perinatales y la lactancia. No se observaron efectos en las ratas tratadas con 100 mg/kg/día.

No existen estudios adecuados, bien controlados de bepotastina en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta en humanos, la bepotastina besilato solución oftálmica al 1,5%, debe utilizarse durante el embarazo, sólo si el beneficio potencial de la madre justifica el riesgo para el feto.

Madres lactantes: Tras la administración de una dosis oral única de 3 mg/kg de bepotastina besilato radio-marcada a ratas lactantes, 11 días después del parto, la concentración máxima de radioactividad en la leche fue de 0,40 µg eq/ml, 1 hora después de la administración; a las 48 horas después de la administración la concentración estaba por debajo de los límites de detección. La concentración en la leche fue mayor que la concentración en plasma materno a cada momento de la medición. No se sabe si la bepotastina besilato se excreta en la leche humana. Se debe tener precaución cuando la bepotastina besilato solución oftálmica al 1,5% se administre a mujeres lactantes.

Uso pediátrico: La seguridad y eficacia de la bepotastina besilato solución oftálmica al 1,5%, no se ha establecido en pacientes pediátricos menores de 2 años de edad. La eficacia en pacientes pediátricos menores de 10 años de edad fue extrapolada de los ensayos clínicos realizados en pacientes pediátricos mayores de 10 años de edad y de los adultos.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Uso en geriatría: No se observan diferencias en la seguridad o la eficacia entre los pacientes ancianos y los jóvenes.

Estudios clínicos: La eficacia clínica se evaluó con pruebas de reto conjuntival a 2 alérgenos (237 pacientes). La bepotastina besilato solución oftálmica al 1,5% fue más efectiva que su vehículo para aliviar el prurito ocular inducido por un reto a alérgeno ocular, tanto a los 15 minutos y las 8 horas después de la administración de la bepotastina.
La seguridad de la bepotastina se evaluó en un estudio clínico aleatorizado de 861 sujetos por un período mayor de 6 semanas.

Interacciones: No están descritas con esta vía de administración.

Dosificación y Grupo Etario:

Aplicar este medicamento en el ojo afectado(s) dos veces al día.
Lavar las manos antes de cada uso. Para evitar la contaminación, no tocar la punta del gotero ni permitir que ésta toque el ojo ni ninguna otra superficie.
El producto puede ser absorbido por los lentes de contacto. Si se usan lentes de contacto, quitarlos antes de utilizar este fármaco y colocarlos por lo menos 10 minutos después de cada dosis.

Inclinar la cabeza hacia atrás, mirar hacia arriba y jalar el párpado inferior hacia abajo formando una bolsita. Sostenga el gotero directamente arriba del ojo y coloque 1 gota en la bolsa. Mirar hacia abajo y cerrar suavemente los ojos durante 1 ó 2 minutos. Colocar un dedo en la esquina interior del ojo (cerca de la nariz) y presionar ligeramente. Esto evitará que el medicamento se escape hacia afuera. Tratar de no parpadear y no frotar los ojos. No enjuagar el gotero. Vuelva a tapar el frasco después de cada uso. Si se está usando otro tipo de medicamento para los ojos (por ejemplo, otras gotas o ungüentos), esperar por lo menos 5 minutos antes de aplicarlo. Aplique las gotas antes del ungüento para permitir que las gotas penetren en el ojo. Use este medicamento regularmente para obtener el mayor beneficio de él. Para recordar mejor su administración, úselo a la misma hora cada día. No utilice este producto si se contamina (por ejemplo, las gotas se vuelven más oscuras). El uso de medicamentos contaminados en los ojos puede causar infecciones, daños graves y pérdida de visión.

Grupo Etario: Mayores de 2 años de edad

Vía de Administración: Solución Oftálmica

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1
SC 7341 - 1
CO-SC-7341-1

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

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

Composición: Cada mL de bepotastina (solución oftálmica de bepotastina besilato) al 1.5% contiene: Bepotastina besilato de 15 mg (equivalente a 10,7 mg bepotastina)

Forma farmacéutica: Solución oftálmica.

Indicación: Tratamiento del prurito asociado con conjuntivitis alérgica.

Contraindicaciones: Antecedentes de hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los demás componentes de la fórmula.

Precauciones: No tocar los párpados o sus alrededores con la punta del gotero ya que es posible que se contamine el frasco y la solución. Para reducir al mínimo la posibilidad de contaminación, se debe mantener el envase bien cerrado cuando no esté en uso.

Advertencias: La visión puede ser ligeramente borrosa después de la aplicación. No conducir, utilizar maquinaria, ni hacer ninguna actividad que requiera tener una buena visión, hasta estar seguro de poder realizar estas actividades de manera segura. Uso de lentes de contacto: La bepotastina no debe ser administrada mientras los lentes de contacto estén en uso. Se deben quitar los lentes de contacto antes de la instilación de bepotastina. El conservante de la bepotastina, el cloruro de benzalconio, puede ser absorbido por los lentes de contacto blandos. Los lentes se pueden volver a colocar después de 10 minutos de la administración de bepotastina. La bepotastina no debe utilizarse para tratar la irritación relacionada con lentes de contacto.

Reacciones adversas: La reacción adversa más frecuente que ocurre en aproximadamente el 25% de los sujetos fue la de ligero sabor inusual o desagradable en la boca después de la instilación. Otras reacciones adversas

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

reportadas en el 2-5% de los sujetos fueron Irritación ocular leve; dolor de cabeza y nasofaringitis. Otros reacciones adversas de menor gravedad pueden incluir: secreción o congestión nasal, y dolor de garganta.

Experiencia post-comercialización: Las reacciones de hipersensibilidad se han reportado raramente posterior al uso de bepotastina. Las reacciones de hipersensibilidad pueden incluir prurito, erupción en el cuerpo, e inflamación de labios, lengua y/o garganta.

Uso en poblaciones específicas:

Categoría de Riesgo en el Embarazo: C.

Se han realizado estudios de teratogenicidad en animales. La bepotastina besilato no resultó ser teratogénica en ratas durante la organogénesis y el desarrollo fetal a dosis orales de hasta 200 mg/kg/día (lo que representa una concentración aproximada de 3.300 veces la usada para administración ocular tópica en humanos), pero mostró cierto potencial para causar anomalías esqueléticas a dosis de 1.000 mg/kg/día. No se observaron efectos teratogénicos en conejos a dosis por vía oral de hasta 500 mg/kg/día dados durante la organogénesis y el desarrollo fetal (13.000 veces > que las dosis usadas en seres humanos basados en mg/kg). Se evidenció infertilidad en ratas tratadas con bepotastina besilato oral 1.000 mg/kg/día, sin embargo, no se evidenció infertilidad en las ratas que recibieron 200 mg/kg/día (aproximadamente 3.300 veces la dosis dada par uso ocular tópico en los seres humanos). La concentración de bepotastina besilato radio marcada fue similar en el hígado fetal y el plasma materno después de una sola dosis oral. La concentración en otros tejidos fetales fue un tercio a una décima parte de la concentración plasmática de la madre. Un aumento de mortinatos y una disminución del crecimiento y desarrollo, se observaron en las crías nacidas de ratas que recibieron dosis orales de 1000 mg/kg/día durante los periodos perinatales y la lactancia. No se observaron efectos en las ratas tratadas con 100 mg/kg/día.

No existen estudios adecuados, bien controlados de bepotastina en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta en humanos, la bepotastina besilato solución oftálmica al 1,5%, debe utilizarse durante el embarazo, sólo si el beneficio potencial de la madre justifica el riesgo para el feto.

Madres lactantes: Tras la administración de una dosis oral única de 3 mg/kg de bepotastina besilato radio-marcada a ratas lactantes, 11 días después del parto, la

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

concentración máxima de radioactividad en la leche fue de 0,40 µg eq/ml, 1 hora después de la administración; a las 48 horas después de la administración la concentración estaba por debajo de los límites de detección. La concentración en la leche fue mayor que la concentración en plasma materno a cada momento de la medición. No se sabe si la bepotastina besilato se excreta en la leche humana. Se debe tener precaución cuando la bepotastina besilato solución oftálmica al 1,5% se administre a mujeres lactantes.

Uso pediátrico: La seguridad y eficacia de la bepotastina besilato solución oftálmica al 1,5%, no se ha establecido en pacientes pediátricos menores de 2 años de edad. La eficacia en pacientes pediátricos menores de 10 años de edad fue extrapolada de los ensayos clínicos realizados en pacientes pediátricos mayores de 10 años de edad y de los adultos.

Uso en geriatría: No se observan diferencias en la seguridad o la eficacia entre los pacientes ancianos y los jóvenes.

Estudios clínicos: La eficacia clínica se evaluó con pruebas de reto conjuntival a 2 alérgenos (237 pacientes). La bepotastina besilato solución oftálmica al 1,5% fue más efectiva que su vehículo para aliviar el prurito ocular inducido por un reto a alérgeno ocular, tanto a los 15 minutos y las 8 horas después de la administración de la bepotastina.
La seguridad de la bepotastina se evaluó en un estudio clínico aleatorizado de 861 sujetos por un período mayor de 6 semanas.

Interacciones: No están descritas con esta vía de administración.

Dosificación y Grupo Etario:

Aplicar este medicamento en el ojo afectado(s) dos veces al día.
Lavar las manos antes de cada uso. Para evitar la contaminación, no tocar la punta del gotero ni permitir que ésta toque el ojo ni ninguna otra superficie.
El producto puede ser absorbido por los lentes de contacto. Si se usan lentes de contacto, quitarlos antes de utilizar este fármaco y colocarlos por lo menos 10 minutos después de cada dosis.

Inclinar la cabeza hacia atrás, mirar hacia arriba y jalar el párpado inferior hacia abajo formando una bolsita. Sostenga el gotero directamente arriba del ojo y coloque 1 gota en la bolsa. Mirar hacia abajo y cerrar suavemente los ojos durante 1 ó 2 minutos. Colocar un dedo en la esquina interior del ojo (cerca de la nariz) y presionar ligeramente. Esto evitará que el medicamento se escape hacia

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1
SC 7341 - 1
CO-SC-7341-1

afuera. Tratar de no parpadear y no frotar los ojos. No enjuagar el gotero. Vuelva a tapar el frasco después de cada uso. Si se está usando otro tipo de medicamento para los ojos (por ejemplo, otras gotas o ungüentos), esperar por lo menos 5 minutos antes de aplicarlo. Aplique las gotas antes del ungüento para permitir que las gotas penetren en el ojo. Use este medicamento regularmente para obtener el mayor beneficio de él. Para recordar mejor su administración, úselo a la misma hora cada día. No utilice este producto si se contamina (por ejemplo, las gotas se vuelven más oscuras). El uso de medicamentos contaminados en los ojos puede causar infecciones, daños graves y pérdida de visión.

Grupo Etario: Mayores de 2 años de edad

La Sala considera que el interesado debe incluir en el Grupo etario: <u>Su seguridad no está establecida en menores de dos años.</u>

Vía de Administración: Solución Oftálmica.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 11.3.14.0.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 Nº 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.1.1.5. SOLIFENACINA SUCCINATO

Expediente : 20073188
Radicado : 2014017248/2014083601
Fecha : 2014/07/10
Interesado : LaFrancol S.A.S
Fabricante : LaFrancol S.A.S

Composición:

Cada tableta contiene succinato de solifenacina 5 mg
Cada tableta contiene succinato de solifenacina 10 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Indicaciones: Tratamiento de la hiperactividad vesical con síntomas de urgencia urinaria, frecuencia o incontinencia urinaria de urgencia.

Contraindicaciones: Solifenacina no debe usarse en personas con hipersensibilidad conocida o sospechada al principio activo o cualquiera de los excipientes. Retención urinaria. Retención gástrica. Glaucoma de ángulo estrecho no controlado. Insuficiencia hepática moderada o severa (Child Pugh B o C). Tratamiento concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4. Colitis ulcerativa. Megacolon Tóxico.

Precauciones:
El tratamiento con Solifenacina, siempre debe estar precedido de una valoración médica cuidadosa que haya evaluado todas las posibles causas que alteran el hábito y frecuencia urinarios o que producen pérdida involuntaria de orina, y en donde se haya constatado su relación con la hiperactividad vesical.

Embarazo y lactancia: No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres que hayan quedado en embarazo, durante el tiempo de tratamiento con Solifenacina. Los modelos animales no han demostrado efectos dañinos en la fertilidad, ni en el desarrollo del embrión/feto o en el parto. Por lo tanto la decisión de usar Solifenacina en pacientes embarazadas o lactantes obedecerá al estricto criterio médico y la cuidadosa valoración del riesgo versus el beneficio.

Solifenacina puede provocar visión borrosa, somnolencia y fatiga. La capacidad para conducir y/o utilizar y manipular maquinaria se puede ver disminuida.

En aquellos pacientes en tratamiento con drogas anticolinérgicas, en los que se pretende hacer el cambio hacia la terapia con Solifenacina, se debe dejar un intervalo libre de medicación de mínimo una semana, con el fin de lograr el lavado completo del anterior medicamento y evitar las interferencias con el resultado clínico de Solifenacina.
El efecto secundario más frecuente de Solifenacina es la resequedad en la boca, la cual está presente entre el 10 y 20% de los pacientes, dependiendo de la concentración usada (5 mg-10 mg). Sin embargo, este efecto ha sido calificado como leve en la mayoría de las ocasiones y no se ha constituido como una causa de suspensión del tratamiento.

Función renal: 69% de la Solifenacina se excreta por vía renal. En los pacientes que tienen una falla renal grave se incrementa el tiempo de vida media hasta 1.6 veces y el tiempo del área bajo la curva hasta en 2.1 veces. En pacientes con valores de

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

depuración de creatinina < o = a 30 mL/min, la dosis de Solifenacina no debe exceder los 5 miligramos al día.

Función hepática: Solifenacina tiene metabolismo hepático gracias a la acción del complejo CYP3A4. La insuficiencia hepática aumenta el tiempo de vida media de Solifenacina y el tiempo del área bajo la curva. En pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) el tiempo de vida media se duplica y el área bajo la curva se incrementa en 35%. No se recomienda la administración de Solifenacina en este tipo de pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa.

Ancianos: Solifenacina tiene una exposición crónica 25% mayor en los sujetos de más de 65 años, con respecto a sujetos más jóvenes (18 a 55 años). La dosificación en este grupo de edad no debe exceder los 5 miligramos al día. Dosificaciones mayores deben obedecer al estricto criterio médico y la valoración del cuadro clínico particular del paciente.

Reacciones adversas: Como todos los anticolinérgicos, Solifenacina puede producir efectos antimuscarínicos, de leves a moderados, los cuales son dependientes de la dosis suministrada al paciente.

La reacción adversa más frecuentemente informada durante los ensayos clínicos con Solifenacina es la resequedad en la boca, la cual puede estar presente hasta en el 11% de los pacientes que reciben la dosis de 5 mg en el día, o hasta en el 22% de los pacientes que reciben la dosificación diaria de 10 mg; sin embargo la intensidad del efecto ha sido calificada como leve, no afecta la adherencia al medicamento y por consiguiente no constituye una causa para suspender el tratamiento.

Otros efectos que se pueden hallar en forma no frecuente (1-10% de los usuarios) son cefalea, estreñimiento, mareo/vértigo, dolor abdominal, dispepsia, fatiga, sequedad de ojos, somnolencia, visión anormal (incluyendo acomodamiento anormal), flatulencia y/o disuria. La presencia de este tipo de eventos es dependiente de la dosis de Solifenacina usada en el paciente y su presencia amerita la valoración médica.

Interacciones: La terapia con Solifenacina no debe combinarse con otros medicamentos anticolinérgicos. La medicación concomitante puede dar lugar a efectos terapéuticos no planeados o a la presencia de eventos adversos. En aquellos pacientes en tratamiento anticolinérgico para el control de los síntomas asociados a la hiperactividad vesical en los que se pretende hacer el cambio hacia Solifenacina, se debe dejar una semana libre de medicación, con el fin de prevenir las interferencias con el resultado clínico de Solifenacina.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

La administración concomitante de Solifenacina con agonistas colinérgicos, puede reducir la eficacia clínica y el control de síntomas de hiperactividad vesical, esperados con Solifenacina.

Solifenacina puede reducir la eficacia clínica de los medicamentos promotores del peristaltismo intestinal (proquinéticos), como Metoclopramida, Cisaprida o Mosaprida.
La administración concomitante de medicamentos que inhiben el CYP3A4 (Ketoconazol, Itraconazol, Retinavir o Nelfinavir) alteran la farmacocinética de Solifenacina e incrementan sus tiempos de área bajo la curva. Dosis de 200 mg de Ketoconazol, pueden duplicar el área bajo la curva de Solifenacina y dosis de 300 mg de aquel principio activo, pueden triplicar el área bajo la curva de Solifenacina. Por lo tanto, en pacientes que se hallen en tratamiento con un medicamento que inhibe el CYP3A4, no se debe recomendar una dosis de Solifenacina mayor a 5 mg/día. De la misma manera, el tratamiento combinado de Solifenacina con un medicamento inhibidor del CYP3A4 está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática o renal

Dosificación y grupo etario: Una vez al día; Hombres y Mujeres mayores de 18 años con diagnóstico de hiperactividad vesical o con síntomas de urgencia urinaria, frecuencia o incontinencia urinaria de urgencia. Las mujeres deben tener certeza de no hallarse en embarazo antes de iniciar el tratamiento.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto No. 2014005608 generado por concepto del Acta No. 07 de 2014, numeral 3.1.1.4., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación Farmacológica
- Inclusión en Normas Farmacológicas
- Declaración como nueva entidad química y protección de datos según Decreto 2085 de 2002, al principio activo succionato de solifenacina.
- Información para prescribir

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

3.1.1.6. STIVARGA®

Expediente : 20065956
Radicado : 2013095059/2014073726/14003369/14005028/14028194
Fecha : 2014/06/18
Interesado : Bayer Pharma AG.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto No. 2014003664 generado por concepto del Acta No. 47 de 2013, numeral 3.1.1.9., en el sentido de aclarar que:

1. Con radicado No. 14003369 del 16 de Enero de 2014 se presentó la respuesta para el producto en la indicación de CRC
2. Con radicado No. 14005028 del 22 de Enero de 2014 se dio alcance al anterior radicado
3. Con radicado No. 14028194 del 21 de Marzo de 2014 se presentó la respuesta para el producto en la indicación de GIST

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa al interesado que se dio respuesta a su solicitud mediante Acta No. 05 de 2014, numeral 3.1.1.3 y Acta No. 09 de 2014, numeral 3.1.1.4.

3.1.1.7. SUNVEPRA® 100mg CÁPSULAS BLANDAS

Expediente : 20079427
Radicado : 2014083210
Fecha : 2014/07/10
Interesado : Bristol-Myers Squibb de Colombia S.A.
Fabricante : Catalent Pharma Solutions, LLC

Composición: Cada cápsula contiene 100 mg de asunaprevir

Forma farmacéutica: Cápsulas blandas

Indicaciones: Sunvepra® (Asunaprevir) es un inhibidor de proteasa NS3/4A del virus de la hepatitis C (VHC) indicado para el tratamiento de la infección crónica por el VHC en

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

adultos con enfermedad hepática compensada (incluyendo cirrosis) en combinación con:

- Daklinza® (Daclatasvir), un inhibidor del complejo de replicación NS5A para pacientes con infección causada por el genotipo 1b del VHC.

- Daklinza®, peginterferón alfa y ribavirina para pacientes con infección causada por el genotipo 1 ó 4 del VHC.

Contraindicaciones: Sunvepra® (Asunaprevir) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a asunaprevir o a cualquier otro componente de Sunvepra®. Contraindicado en pacientes con daño hepático moderado o severo o enfermedad hepática descompensada. Contraindicado en combinación con inhibidores o inductores potentes o moderados de la enzima 3A4 del citocromo P450, sustratos de CYP2D6 con rango terapéutico estrecho, e inhibidores potentes del polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1 ó 2B1. Las contraindicaciones a otros agentes del régimen también se aplican a la terapia con asunaprevir. Asunaprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina está contraindicado en mujeres embarazadas y en hombres cuya pareja mujer está embarazada.

Advertencias y Precauciones:

Asunaprevir no debe administrarse como monoterapia. Las pacientes deben tener una prueba de embarazo negativa antes de iniciar el tratamiento con peginterferón alfa y ribavirina, usar por lo menos 2 métodos efectivos de anticoncepción y tener pruebas de embarazo mensualmente. Las enzimas hepáticas deben monitorearse durante la terapia.

Para mayor información ver Información para prescribir e inserto para el paciente que se adjunta junto con este radicado.

Reacciones adversas: Las reacciones adversas más frecuentes (≥10%) observadas con Sunvepra® en combinación con Daklinza® fueron dolor de cabeza y fatiga. Las reacciones adversas más frecuentes (≥15%) observadas con Sunvepra® en combinación con Daklinza®, peginterferón alfa y ribavirina fueron fatiga, dolor de cabeza, prurito, astenia, enfermedad similar a influenza, insomnio, anemia, erupción cutánea, alopecia, irritabilidad y náuseas.

Para mayor información ver Información para prescribir e inserto para el paciente que se adjunta junto con este radicado.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Interacciones:

Potencial de que otros medicamentos afecten a Sunvepra:

CYP3A está involucrada en la eliminación de asunaprevir. Por lo tanto, los inductores moderados o potentes de CYP3A pueden reducir los niveles plasmáticos de asunaprevir, y los inhibidores moderados o potentes de CYP3A pueden incrementar los niveles plasmáticos de asunaprevir. El OATP 1B1 y el 2B1 están involucrados en la distribución hepática de asunaprevir. Por consiguiente, los inhibidores potentes del transporte mediado por el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP, por su sigla en inglés) pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de asunaprevir y reducir su efecto terapéutico al disminuir la distribución al hígado.

Potencial de que Sunvepra® afecte a otros medicamentos:

Asunaprevir es un inhibidor moderado de CYP2D6, un inhibidor débil de OATP 1B1/1B3/2B1 y del transporte mediado por el trasportador de glicoproteína P (P-gp), y un inductor débil de CYP3A. Se debe tener precaución al administrar SUNVEPRA® con sustratos de estas enzimas o transportadores, y realizar un monitoreo clínico estrecho de los resultados terapéuticos deseados y las reacciones adversas.

Interacciones medicamentosas establecidas y potencialmente significativas:
Se debe consultar los datos sobre interacciones medicamentosas en la respectiva información sobre prescripción de los otros agentes contenidos en el régimen. Se debe seguir la recomendación más conservadora.

Otros medicamentos:

Sobre la base de los resultados de los estudios de interacciones medicamentosas, no se recomienda ajustar la dosis cuando se administra SUNVEPRA® con daclatasvir, escitalopram, metadona, peginterferón alfa, ribavirina, sertralina, cafeína y otros sustratos de CYP1A2, losartan y otros sustratos de CYP2C9, u omeprazol y otros sustratos de CYP2C19.

Dosificación y Grupo Etario:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

La dosis recomendada de Sunvepra® es de 100mg por vía oral, dos veces al día, con o sin alimentos. Sunvepra® se debe administrar en combinación con Daklinza® o con Daklinza®, peginterferón alfa y ribavirina.

La dosis recomendada de Sunvepra® es de 100 mg por vía oral, dos veces al día, con o sin alimentos. Sunvepra® se debe administrar en combinación con Daklinza® o con Daklinza®, peginterferón alfa y ribavirina.

En la siguiente tabla se muestran los regímenes recomendados y la duración del tratamiento:

Genotipo del VHC[a]	Tratamiento	Duración
Genotipo 1b	SUNVEPRA® y DAKLINZA®	24 semanas
Genotipo 1 ó 4	SUNVEPRA®, DAKLINZA®, peginterferón alfa y ribavirina	24 semanas

[a] Sin tratamiento previo o con fracaso a tratamiento previo con peginterferón alfa y ribavirina.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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 versión de Marzo 2014
-Inserto versión de Marzo 2014
-Considere como nueva entidad química al principio activo asunaprevir

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la evaluación de éste producto dado lo voluminoso del expediente (61 Tomos, 12069 folios).

3.1.1.8. FALDAPREVIR

Expediente : 20071517
Radicado : 2013150776/2014084807/14058610
Fecha : 2014/07/14-2014/06/19
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Fabricante : Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora desistimiento del trámite de solicitud de evaluación farmacológica y solicitud de protección a la información no divulgada de nueva entidad química para la molécula Faldaprevir radicada con el número 2013150776 del 18 de Diciembre de 2013.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora acusa recibo del desistimiento al trámite solicitado con el radicado 2013148271 conceptuado mediante Acta No. 03 de 2014, numeral 3.1.1.7., y procede de conformidad.

3.1.1.9. SEDOXIL I

Expediente : 20079767
Radicado : 2014087387
Fecha : 2014/07/17
Interesado : Euroetika Ltda.
Fabricante : BIAL- Portela & Cª, S.A.

Composición: Cada comprimido contiene mexazolam 1 mg

Forma farmacéutica: Comprimidos

Indicaciones: Sedoxil está indicado en el tratamiento de la ansiedad asociada o no a estados psiconeuróticos. Las benzodiazepinas sólo están indicadas cuando dichas situaciones son graves, incapacitantes u originan un marcado estado de sufrimiento

Contraindicaciones: Miastenia gravis, hipersensibilidad a las benzodiazepinas, insuficiencia respiratoria grave, síndrome de apnea del sueño e insuficiencia hepática grave.

Precauciones:

- Dependencia:

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

El uso de benzodiazepinas puede conducir al desarrollo de dependencia psíquica y física. El riesgo de dependencia aumenta con la dosis y duración del tratamiento; el riesgo también es mayor en pacientes con antecedentes de drogadicción o alcoholismo.

Si la dependencia física está establecida, la interrupción brusca del tratamiento puede verse acompañada de síntomas de privación. Esta puede manifestarse por cefaleas, dolores musculares, ansiedad extrema, tensión inquietud, confusión e irritabilidad. En los casos graves pueden aparecer los síntomas siguientes: Desrealización, despersonalización, hiperacusia, adormecimiento y hormigueros en las extremidades, hipersensibilidad a la luz, ruido y contacto físico, alucinaciones o crisis epilépticas.

- Rebote de ansiedad:

Al interrumpirse el tratamiento puede observarse un síndrome transitorio, en el que los síntomas que condujeron al mismo reaparecen de una forma agravada. Puede estar acompañado de otras reacciones que incluyen alteraciones de humor, ansiedad o trastornos del sueño e inquietud. Considerando que los riesgos de fenómenos de privación/fenómenos de rebote son mayores tras la interrupción brusca del tratamiento, se recomienda la reducción gradual de la dosis.

- Duración del tratamiento:

La duración del tratamiento debe ser tan corta como sea posible dependiendo de la indicación, pero no debe sobrepasar las 8 a 12 semanas en caso de ansiedad, incluyendo el período de suspensión. No se debe prolongar el tratamiento sin reevaluar la situación. Cuando se inicia el tratamiento puede ser útil informar al paciente que éste tendrá una duración limitada, explicándole exactamente como se procederá la disminución progresiva de la dosis. También es importante que el paciente sea informado sobre la posibilidad de aparición del fenómeno de rebote, minimizando así la ansiedad si dichos síntomas se presentaran mientras se procede a la retirada del fármaco.

Cuando se utiliza una benzodiazepina de acción prolongada como el mexazolam, no se debe cambiar por una benzodiazepina de acción corta, puesto que esta actitud podría conducir a la aparición de síntomas de privación.

- Amnesia:

Las benzodiazepinas pueden inducir amnesia anterógrada. Esto ocurre con más frecuencia horas después de la ingesta del producto y así, para disminuir el riesgo, los

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

pacientes deben asegurar la posibilidad de tener un período ininterrumpido de sueño de 7-8 horas.

- Reacciones paradójicas y psiquiátricas:

Cuando se utilizan benzodiazepinas puede observarse inquietud, agitación, irritabilidad, agresividad, ilusiones, furia, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamientos inapropiados y otros efectos adversos que afectan al comportamiento. Si esto ocurre hay que suspender la medicación. Estas reacciones tienen más probabilidad de aparecer en niños y ancianos. Con mexazolam aparecieron reacciones paradójicas en pacientes esquizofrénicos.

- Grupos específicos de pacientes:

Los ancianos recibirán una dosis menor, también recomendada en los pacientes con insuficiencia respiratoria crónica, debido a riesgo de depresión respiratoria.

Las benzodiazepinas no están indicadas en pacientes con insuficiencia hepática grave ya que pueden precipitar encefalopatía, ni en el tratamiento primario de la enfermedad psicótica.

Las benzodiazepinas no deben utilizarse solas en el tratamiento de la depresión o ansiedad asociada a depresión (pueden precipitar el suicidio en estos pacientes).

Las benzodiazepinas deben ser usadas con extrema precaución en los pacientes con historia de drogadicción o alcoholismo.

Sedoxil debe ser usado con mucha precaución en los pacientes con alteraciones de las funciones cardíacas, renal o hepática, y en los pacientes con lesión cerebral orgánica.

Reacciones adversas: Los efectos secundarios de las benzodiazepinas son, casi siempre, una extensión de sus acciones farmacológicas e incluyen somnolencia diurna, embotamiento afectivo, reducción del estado de atención, confusión, fatiga, cefaleas, sensación de cabeza vacía, debilidad muscular, ataxia o diplopía.

Con el mexazolam se han descrito con una frecuencia inferior al 0,1%: alteraciones de los movimientos linguales, hipotensión, sensación de cabeza vacía, náuseas, vómitos, anorexia, malestar gástrico, dolor gástrico, dolor abdominal, diarrea, síntomas de hipersensibilidad (por ejemplo erupciones cutáneas), disminución de la líbido, elevación de la fosfatasa alcalina, anemia y leucopenia. Infrecuentemente (0,1 - 5%) se han

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

comunicado somnolencia, vértigo, mareo, cefaleas, ataxia, sequedad de boca, debilidad, elevación del aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa y elevación de la gama-glutamiltranspeptidasa.

Los efectos indeseables suelen aparecer en los primeros días de tratamiento y suelen desaparecen con el tratamiento continuado.

Amnesia: Puede ocurrir amnesia anterógrada con la utilización de dosis terapéuticas de benzodiazepinas, aumentando el riesgo a medida que se incrementa la dosis. Los efectos amnésicos pueden estar asociados a comportamientos inapropiados.

Depresión: Una depresión preexistente puede evidenciarse durante el uso de benzodiazepinas.

Reacciones psiquiátricas y paradójicas: Pueden ocurrir reacciones tales como inquietud, agitación, irritabilidad, agresividad, ilusiones, furia, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inapropiado y otros efectos adversos que afectan a la esfera del comportamiento y que pueden ser particularmente graves con las benzodiazepinas. Estas reacciones tienen mayor probabilidad de presentación en niños y ancianos.

Dependencia: El uso de Sedoxil, incluso a dosis terapéuticas, puede llevar al desarrollo de dependencia física; la interrupción del tratamiento puede desencadenar fenómenos de privación o rebote. Puede aparecer dependencia psíquica. Se ha comunicado abuso en la utilización de benzodiazepinas.

Interacciones: No se recomienda la ingesta de alcohol durante el tratamiento puesto que el efecto sedante de Sedoxil en asociación con el mismo puede ser potenciado y afectar la capacidad de conducción y de utilización de máquinas.

Se debe tener precaución cuando se administra junto a depresores del SNC.

Puede aparecer potenciación del efecto depresor central cuando se administra mexazolam simultáneamente con antipsicóticos (neurolépticos), hipnóticos, ansiolíticos / sedativos, fármacos antidepresores, analgésicos narcóticos, fármacos antiepilépticos, anestésicos y antihistamínicos sedantes.

En el caso de los analgésicos narcóticos puede manifestarse un aumento de la euforia, que produzca un incremento de la dependencia física.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

En los animales de experimentación se han observado las siguientes interacciones: Fármacos que potenciaron el efecto del mexazolam: Cloropromazina, haloperidol, diazepam, ciproheptadina, aminopirina, fenobarbital, etanol, sulpiride, triclorometiazida y alfa-metildopa. Fármacos que antagonizaron el efecto del mexazolam: Imipramina, amitriptilina y clorfeniramina. Fármacos que no han mostrado interacción con el mexazolam: difenilhidatoína, escopolamina butilbromido, gerfanato, propranolol y pindolol.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis de Sedoxil debe ser individualizada según la gravedad de los síntomas y la edad del paciente.
Adultos: en media 1,0 a 3,0 mg al día, preferentemente repartidos en 3 tomas.
Ancianos*:* no sobrepasar la dosis de 1,5 mg al día.
Niños: Sedoxil no se destina a uso pediátrico

Vía de Administración: Vía oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos comparativos adicionales con moléculas de actividad similar y con mayor casuística que permitan establecer la eficacia y seguridad del producto frente a los mismos.

Adicionalmente, la Sala solicita informes de seguridad (post-mercadeo) de los países en los que se encuentra comercializado el producto de la referencia.

3.1.1.10. ARANESP® 10 µg SOLUCIÓN INYECTABLE EN JERINGA PRELLENADA
ARANESP® 20 µg SOLUCIÓN INYECTABLE EN JERINGA PRELLENADA
ARANESP® 30 µg SOLUCIÓN INYECTABLE EN JERINGA PRELLENADA

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

ARANESP® 40 µg SOLUCIÓN INYECTABLE EN JERINGA PRELLENADA
ARANESP® 50 µg SOLUCIÓN INYECTABLE EN JERINGA PRELLENADA
ARANESP® 60 µg SOLUCIÓN INYECTABLE EN JERINGA PRELLENADA
ARANESP® 80 µg SOLUCIÓN INYECTABLE EN JERINGA PRELLENADA
ARANESP® 100 µg SOLUCIÓN INYECTABLE EN JERINGA PRELLENADA
ARANESP® 150 µg SOLUCIÓN INYECTABLE EN JERINGA PRELLENADA
ARANESP® 300µg SOLUCIÓN INYECTABLE EN JERINGA PRELLENADA
ARANESP® 500µg SOLUCIÓN INYECTABLE EN JERINGA PRELLENADA

Expediente : 20074563
Radicado : 2014032151/2014087945
Fecha : 2014/07/18
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S
Fabricante : Amgen Manufacturing Limited

Composición:

- Cada jeringa prellenada contiene 10 µg de darbepoetina alfa en 0.4 mL (25 µg/mL).
- Cada jeringa prellenada contiene 20 µg de darbepoetina alfa en 0.5 mL (40 µg/mL).
- Cada jeringa prellenada contiene 30 µg de darbepoetina alfa en 0.3 mL (100 µg/mL).
- Cada jeringa prellenada contiene 40 µg de darbepoetina alfa en 0.4 mL (100 µg/mL).
- Cada jeringa prellenada contiene 50 µg de darbepoetina alfa en 0.5 mL (100 µg/mL).
- Cada jeringa prellenada contiene 60 µg de darbepoetina alfa en 0.3 mL (200 µg/mL).
- Cada jeringa prellenada contiene 80 µg de darbepoetina alfa en 0.4 mL (200 µg/mL).

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

- Cada jeringa prellenada contiene 100 µg de darbepoetina alfa en 0.5 mL (200 µg/mL).
- Cada jeringa prellenada contiene 150 µg de darbepoetina alfa en 0.3 mL (500 µg/mL).
- Cada jeringa prellenada contiene 300 µg de darbepoetina alfa en 0.6 mL (500 µg/mL).
- Cada jeringa prellenada contiene 500 µg de darbepoetina alfa en 1 mL (500 µg/mL)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento de la anemia sintomática asociada a insuficiencia renal crónica (IRC) en adultos y pacientes pediátricos.

Tratamiento de la anemia sintomática en pacientes adultos con cáncer con patologías malignas no mieloides tratados con quimioterapia

Contraindicaciones:

No use Aranesp®:
- Si es usted alérgico a la darbepoetina alfa o cualquier otro de los ingredientes de esta medicina
- Si ha sido diagnosticado con presión sanguínea alta que no está siendo controlada con otros medicamentos recetados por su médico

Precauciones: Hable con su médico antes de usar Aranesp®.

- Presión arterial alta controlada con medicinas recetadas por su médico;
- Anemia de células falciformes;
- Ataques epilépticos (convulsiones);
- Convulsiones (crisis o ataques);
- Enfermedad del hígado;
- Falta significativa de respuesta a fármacos usados para tratar anemia;
- Alergia al látex (la cubierta de la aguja en la jeringa prellenada contiene un derivado del látex);
- Hepatitis C

Reacciones adversas:

La incidencia de reacciones adversas se detalla a continuación según clasificación por

sistema y por órgano, y frecuencia. Las frecuencias se definen como: Muy frecuente (≥1/10), frecuente (de ≥1/100 a <1/10), poco frecuente (de ≥1/1000 a <1/100), rara (de ≥1/10,000 a <1/1000), muy rara (<1/10,000) y desconocida (no se puede estimar con la información disponible).

Los datos se presentan de forma separada según la IRC (insuficiencia renal crónica) y los pacientes con cáncer que reflejan los perfiles diferentes de reacciones adversas en estas poblaciones.

- Pacientes con insuficiencia renal crónica:

Los datos presentados de ensayos controlados incluyen 1357 pacientes de los cuales 766 fueron tratados con Aranesp® y 591 con r-HuEPO. En el grupo tratado con Aranesp®, el 83% de los pacientes estaban recibiendo diálisis y el 17% no. La apoplejía fue identificada como una reacción adversa en un estudio clínico adicional.

La incidencia de reacciones adversas de ensayos clínicos controlados y de la experiencia poscomercialización es la siguiente:

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	**Incidencia**	**Reacción adversa**
Trastornos del sistema linfático y de la sangre	Desconocida*	Aplasia pura de células rojas
Trastornos del sistema Inmunológico	Muy frecuente*	Hipersensibilidad
Trastornos del sistema Nervioso	Frecuentes	Apoplejía
	Poco frecuente *	Convulsiones
Trastornos cardiacos	Muy frecuente	Hipertensión
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Eventos tromboembólicos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Rash/eritema
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Dolor en el lugar de la inyección

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

- Pacientes con cáncer:

Las reacciones adversas se determinaron sobre la base de datos agrupados de siete estudios aleatorizados, de doble ciego y controlados con placebo de Aranesp® con un total de 2112 pacientes (Aranesp® 1200, placebo 912). Los pacientes con tumores sólidos (por ejemplo, en pulmón, mama, colon, ovarios) y malignidades linfoides (por ejemplo, linfoma, mieloma múltiple) fueron inscriptos en los estudios clínicos.

La incidencia de las reacciones adversas de los estudios clínicos controlados y la experiencia poscomercialización es la siguiente:

Clasificación por sistema y órgano de MedDRA	**Incidencia**	**Reacción adversa**
Trastornos del sistema inmunológico	Muy frecuente *	Hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuente *	Convulsiones
Trastornos cardiacos	Frecuente *	Hipertensión
Trastornos vasculares	Frecuente	Eventos tromboembólicos, incluida la embolia pulmonar
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Rash/eritema
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración de la Inyección	Muy frecuente	Edema
	Frecuente	Dolor en el sitio de inyección

Interacciones: Los resultados clínicos hasta la fecha no indican ninguna interacción de darbepoetina alfa con otras substancias. Sin embargo, existe una interacción potencial con sustancias que se unen a los glóbulos rojos, por ejemplo ciclosporina y tacrolimus. Si se administra Aranesp® concomitantemente con cualquiera de estos tratamientos, los niveles de estas sustancias en sangre deberán monitorizarse y sus dosis ajustarse a medida que la hemoglobina aumente.

Dosificación y grupo etario:

- Tratamiento de la anemia sintomática en pacientes adultos y pediátricos con insuficiencia renal crónica

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

El tratamiento con Aranesp® se divide en dos etapas: fase de corrección y fase de mantenimiento. Se proporcionan instrucciones por separado para pacientes adultos y pediátricos.

- Pacientes adultos con insuficiencia renal crónica

Fase de corrección:

La dosis inicial tanto por vía subcutánea como intravenosa es de 0.45 µg/kg de peso corporal administrada en una única inyección semanal. Por otra parte, en pacientes no sometidos a diálisis, se puede administrar una dosis inicial de 0.75 µg/kg como inyección única una vez cada dos semanas por vía subcutánea. Si el aumento de la hemoglobina fuera inadecuado (menos de 1 g/dl (0.6 mmol/L) en 4 semanas) la dosis se aumentará en aproximadamente un 25%. La dosis no se aumentará más frecuentemente de una vez cada 4 semanas.

Si el aumento de la hemoglobina es superior a 2 g/dL (1.25 mmol/L) en un periodo de 4 semanas, la dosis se debe reducir aproximadamente un 25%. Si el nivel de hemoglobina rebasa los 12 g/dL (7.5 mmol/L), se debe evaluar la necesidad de reducir la dosis. Si el nivel de hemoglobina continua aumentando, la dosis debe reducirse aproximadamente en un 25%. En caso de que el nivel de hemoglobina continúe aumentando tras una reducción de dosis, debe interrumpirse temporalmente el tratamiento hasta que los niveles de hemoglobina empiecen a disminuir, momento en el que se reiniciará el tratamiento con una dosis aproximadamente un 25% inferior a la dosis previa.

La hemoglobina se medirá cada una o dos semanas hasta que se estabilice. Posteriormente, la hemoglobina se medirá a intervalos de tiempo más amplios.

Fase de mantenimiento:

En pacientes sometidos a diálisis, Aranesp® se puede administrar como inyección única una vez cada semana o cada 2 semanas. Los pacientes en diálisis que cambien de la administración de Aranesp® una vez a la semana a una vez cada dos semanas, deberán recibir inicialmente una dosis equivalente al doble de la dosis semanal previa.

En pacientes no sometidos a diálisis, se puede continuar administrando Aranesp® como una inyección única una vez cada semana o una vez cada dos semanas o una vez al mes. En los pacientes tratados con Aranesp® una vez cada dos semanas, después de que los niveles objetivo de hemoglobina se han alcanzado, Aranesp® puede ser

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

entonces administrado por vía subcutánea una vez al mes utilizando una dosis inicial igual a 2 veces la dosis previa administrada una vez cada 2 semanas.

La dosis se titulará según sea necesario para mantener los niveles objetivo de hemoglobina.

Si fuera necesario ajustar la dosis para mantener el nivel deseado de hemoglobina, se recomienda ajustar la dosis en aproximadamente un 25%.

Si el aumento de la hemoglobina es superior a los 2 g/dL (1.25 mmol/L) en cuatro semanas, reducir la dosis aproximadamente un 25%, dependiendo del índice de aumento de la hemoglobina. Si la hemoglobina rebasa los 12 g/dL (7.5 mmol/L), se deberá evaluar la necesidad de reducir la dosis. Si el nivel de hemoglobina continúa aumentando, la dosis debe reducirse aproximadamente en un 25%. En caso de que el nivel de hemoglobina continúe aumentando tras una reducción de la dosis, debe interrumpirse temporalmente el tratamiento hasta que los niveles de hemoglobina empiecen a disminuir, momento en el que se reiniciará el tratamiento con una dosis aproximadamente un 25% inferior a la dosis previa.

Se debe monitorizar adecuadamente a los pacientes para garantizar que se utiliza la dosis más baja autorizada de Aranesp® que permita un control adecuado de los síntomas de la anemia.

Después de un ajuste de la dosis o de la pauta de administración, se monitorizará la hemoglobina cada una o dos semanas. Los cambios de dosis durante la fase de mantenimiento del tratamiento se realizarán dejando intervalos mínimos de dos semanas.

Cuando se cambie la vía de administración se mantendrá la misma dosis y se controlará la hemoglobina cada una o dos semanas de manera que se puedan hacer los ajustes necesarios de la dosis para mantener el nivel deseado de hemoglobina.

Ensayos clínicos han demostrado que los pacientes adultos tratados con r-HuEPO una, dos o tres veces a la semana pueden cambiar a Aranesp® una vez a la semana o una vez cada dos semanas. La dosis semanal inicial de Aranesp® (µg/semana) puede calcularse dividiendo entre 200 la dosis semanal total de r-HuEPO (IU/semana). La dosis inicial de Aranesp® administrado cada dos semanas (µg/cada dos semanas) puede calcularse dividiendo entre 200 la dosis total acumulada de r-HuEPO administrada durante un periodo de dos semanas. Debido a la variabilidad individual, la dosis se titulará a la dosis óptima para cada paciente. Cuando se haga la sustitución de

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

r-HuEPO por Aranesp® se monitorizará la hemoglobina cada una o dos semanas y se mantendrá la vía de administración.

- Población pediátrica con insuficiencia renal crónica:

El tratamiento en pacientes pediátricos menores de 1 año de edad no ha sido estudiado:

Fase de corrección:

En pacientes ≥11 años de edad, la dosis inicial tanto por vía subcutánea como intravenosa es de 0.45 µg/kg de peso corporal administrada en una única inyección semanal. Por otra parte, en pacientes no sometidos a diálisis, se puede administrar una dosis inicial de 0.75 µg/kg como inyección única una vez cada dos semanas por vía subcutánea. Si el aumento de la hemoglobina no fuera adecuado (menos de 1 g/dL (0.6 mmol/l) en 4 semanas) la dosis se aumentará en aproximadamente un 25%. Los incrementos de dosis se harán como máximo una vez cada 4 semanas.

Si el aumento de la hemoglobina es superior a 2 g/dL (1.25 mmol/L) en un periodo de 4 semanas, la dosis se debe reducir aproximadamente un 25%, dependiendo de la velocidad de aumento de la hemoglobina. Si el nivel de la hemoglobina rebasa los 12 g/dL (7.5 mmol/L), se debe evaluar la necesidad de reducir la dosis. Si el nivel de hemoglobina continúa aumentando, la dosis debe reducirse aproximadamente en un 25%. En caso de que el nivel de hemoglobina continúe aumentando tras una reducción de dosis, debe interrumpirse temporalmente el tratamiento hasta que los niveles de hemoglobina empiecen a disminuir, momento en el que se reiniciará el tratamiento con una dosis aproximadamente un 25% inferior a la dosis previa.

La hemoglobina se medirá cada una o dos semanas hasta que se estabilice. Posteriormente la hemoglobina se medirá a intervalos de tiempo más amplios.

La corrección de la anemia en pacientes pediátricos con una frecuencia de dosificación de Aranesp® una vez al mes no ha sido estudiada.

No hay instrucciones disponibles sobre la corrección de la hemoglobina en pacientes pediátricos de 1 a 10 años de edad.

Fase de mantenimiento:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

En pacientes pediátricos ≥11 años de edad, durante la fase de mantenimiento, Aranesp® se puede administrar como inyección única una vez cada semana o cada 2 semanas. Los pacientes en diálisis que cambien de la administración de Aranesp® una vez a la semana a una vez cada dos semanas, deberán recibir inicialmente una dosis equivalente al doble de la dosis semanal previa.

En pacientes no sometidos a diálisis, una vez que se alcancen los niveles objetivo de hemoglobina mediante el empleo de una pauta de administración de una vez cada 2 semanas, Aranesp® puede ser administrado por vía subcutánea una vez al mes utilizando una dosis inicial igual a 2 veces la dosis previa administrada una vez cada 2 semanas.

Los datos clínicos en pacientes pediátricos ha demostrado que los pacientes tratados con r-HuEPO dos o tres veces a la semana pueden cambiar a Aranesp® una vez a la semana, y aquéllos tratados con r-HuEPO una vez a la semana pueden cambiar a Aranesp® una vez cada 2 semanas. La dosis pediátrica semanal inicial de Aranesp® (µg/semana) puede calcularse dividiendo entre 240 la dosis semanal total de r-HuEPO (IU/semana). La dosis inicial de Aranesp® administrada cada dos semanas (µg/cada dos semanas) puede calcularse dividiendo entre 240 la dosis total acumulada de r-HuEPO administrada durante un periodo de dos semanas. Debido a la variabilidad individual, la dosis se titulará a la dosis óptima para cada paciente. Cuando se haga la sustitución de r-HuEPO por Aranesp® se monitorizará la hemoglobina cada una o dos semanas y se mantendrá la misma vía de administración.

La dosis se titulará según sea necesario para mantener los niveles objetivo de hemoglobina.

Si fuera necesario ajustar la dosis para mantener el nivel deseado de hemoglobina, se encomienda ajustar la dosis en aproximadamente un 25%.

Si el aumento de la hemoglobina es superior a los 2 g/dL (1.25 mmol/L) en cuatro semanas, reducir la dosis aproximadamente un 25%, dependiendo de la velocidad de aumento de la hemoglobina. Si el nivel de hemoglobina rebasa los 12 g/dL (7.5 mmol/L), se debe evaluar la necesidad de reducir la dosis. Si el nivel de hemoglobina continúa aumentando, la dosis debe reducirse aproximadamente en un 25%. En caso de que el nivel de hemoglobina continúe aumentando tras una reducción de dosis, debe interrumpirse temporalmente el tratamiento hasta que los niveles de hemoglobina empiecen a disminuir, momento en el que se reiniciará el tratamiento con una dosis aproximadamente un 25% inferior a la dosis previa.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Se debe monitorizar adecuadamente a los pacientes para garantizar que se utiliza la dosis más baja autorizada de Aranesp® que permita un control adecuado de los síntomas de la anemia.

Después de cualquier ajuste de la dosis o del esquema de administración, se monitorizará la hemoglobina cada una o dos semanas. Los cambios de dosis durante la fase de mantenimiento del tratamiento no se realizarán con mayor frecuencia de una vez cada dos semanas.

Cuando se cambie la vía de administración se mantendrá la misma dosis y se controlará la hemoglobina cada una o dos semanas de manera que se puedan hacer los ajustes necesarios de la dosis para mantener el nivel deseado de hemoglobina.

- Tratamiento de la anemia sintomática inducida por quimioterapia en pacientes con cáncer:

Aranesp® debe administrarse por vía subcutánea a pacientes con anemia (por ejemplo, concentración de hemoglobina ≤ 10 g/dL (6.2 mmol/L)) con el objeto de aumentar la concentración de hemoglobina a no más de 12 g/dL (7.5 mmol/L). Los síntomas de la anemia y sus secuelas pueden variar en función de la edad, el sexo y el grado de enfermedad. Por ello es necesario que el médico realice un seguimiento de la evolución clínica y el estado de cada paciente.

Debido a la variabilidad intraindividual de los pacientes, en ciertas ocasiones se pueden observar valores individuales de hemoglobina superiores o inferiores a los niveles deseados. La variabilidad en los niveles de hemoglobina se debe controlar mediante el ajuste de la dosis con el objeto de mantener los valores de la hemoglobina dentro del intervalo entre 10 g/dL (6.2 mmol/L) y 12 g/dL (7.5 mmol/L). El nivel de hemoglobina no debe mantenerse de forma continuada por encima de 12 g/dL (7.5 mmol/L); más adelante se proporcionan instrucciones para ajustar adecuadamente la dosis cuando la concentración de hemoglobina sea superior a 12 g/dL (7.5 mmol/L).

La dosis inicial recomendada es de 500 µg (6.75 µg/kg) administrados una vez cada 3 semanas, o bien una dosis de 2.25 µg/kg de peso corporal administrada una vez a la semana. En el caso de que la respuesta clínica del paciente (fatiga, respuesta de hemoglobina) sea inadecuada después de 9 semanas, puede no ser efectivo continuar el tratamiento.

El tratamiento con Aranesp® se suspenderá aproximadamente 4 semanas después de terminada la quimioterapia.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Una vez alcanzado el objetivo terapéutico para el paciente, se debe reducir la dosis entre el 25 y el 50% para garantizar que se utiliza la dosis más baja autorizada de Aranesp® que permita mantener el nivel de hemoglobina necesario para controlar los síntomas de la anemia. Debe realizarse un ajuste adecuado de la dosis entre 500 µg, 300 µg y 150 µg.

Se debe monitorizar muy de cerca a los pacientes, ya que si se observan valores de hemoglobina por encima de 12 g/dL (7.5 mmol/L) se debe reducir la dosis aproximadamente entre el 25% y el 50%. Si los niveles de hemoglobina superan los 13 g/dL (8.1 mmol/L) se debe interrumpir temporalmente el tratamiento con Aranesp®. Una vez que los niveles de hemoglobina hayan disminuido hasta 12 g/dL (7.5 mmol/L) o por debajo de este valor, se reiniciará el tratamiento con una dosis aproximadamente un 25% inferior a la dosis previa.

Si el incremento de hemoglobina es mayor de 2 g/dL (1.25 mmol/L) en un periodo de 4 semanas, se debe reducir la dosis entre el 25 y el 50%.

Vía de administración: Aranesp® se administra de forma subcutánea o intravenosa

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2014006583 generado por el concepto emitido mediante Acta No. 09 de 2014, numeral 3.1.1.2., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Evaluación Farmacológica de la nueva entidad química, forma farmacéutica y concentración
- Inclusión en Normas Farmacológicas
- Declaración como nueva entidad química al principio activo darbepoetina alfa, protección de datos según Decreto 2085 de 2002.
- Aprobación de inserto versión 01, fecha de preparación: Marzo 12 de 2014
- Aprobación de información para prescribir versión 01, fecha de preparación: Marzo12 de 2014

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 09 de 2014, numeral 3.1.1.2., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

referencia, en sus diferentes concentraciones, únicamente con la siguiente información:

Composición:

- **Cada jeringa prellenada contiene 10 µg de darbepoetina alfa en 0.4 mL (25 µg/mL).**
- **Cada jeringa prellenada contiene 20 µg de darbepoetina alfa en 0.5 mL (40 µg/mL).**
- **Cada jeringa prellenada contiene 30 µg de darbepoetina alfa en 0.3 mL (100 µg/mL).**
- **Cada jeringa prellenada contiene 40 µg de darbepoetina alfa en 0.4 mL (100 µg/mL).**
- **Cada jeringa prellenada contiene 50 µg de darbepoetina alfa en 0.5 mL (100 µg/mL).**
- **Cada jeringa prellenada contiene 60 µg de darbepoetina alfa en 0.3 mL (200 µg/mL).**
- **Cada jeringa prellenada contiene 80 µg de darbepoetina alfa en 0.4 mL (200 µg/mL).**
- **Cada jeringa prellenada contiene 100 µg de darbepoetina alfa en 0.5 mL (200 µg/mL).**
- **Cada jeringa prellenada contiene 150 µg de darbepoetina alfa en 0.3 mL (500 µg/mL).**
- **Cada jeringa prellenada contiene 300 µg de darbepoetina alfa en 0.6 mL (500 µg/mL).**
- **Cada jeringa prellenada contiene 500 µg de darbepoetina alfa en 1 mL (500 µg/mL)**

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento de la anemia sintomática asociada a insuficiencia renal crónica (IRC) en adultos y pacientes pediátricos.

Tratamiento de la anemia sintomática en pacientes adultos con cáncer con patologías malignas no mieloides tratados con quimioterapia

Contraindicaciones:

No use Aranesp®:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

- Si es usted alérgico a la darbepoetina alfa o cualquier otro de los ingredientes de esta medicina
- Si ha sido diagnosticado con presión sanguínea alta que no está siendo controlada con otros medicamentos recetados por su médico

Advertencias y precauciones

- **General:**

Para mejorar la trazabilidad de los agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEEs), el nombre comercial del AEE administrado debe ser claramente anotado (o hacerlo constar) en la historia clínica del paciente.

Se debe controlar la presión arterial de todos los pacientes, especialmente al inicio del tratamiento con Aranesp®. Si fuera difícil controlar la presión arterial mediante la instauración de medidas apropiadas, la hemoglobina puede reducirse disminuyendo o interrumpiendo la dosis de Aranesp®. En pacientes con IRC tratados con Aranesp®, se han observado casos de hipertensión grave, incluyendo crisis hipertensiva, encefalopatía hipertensiva y ataques.

Con objeto de asegurar una eritropoyesis efectiva, se deben determinar los niveles de hierro en todos los pacientes antes y durante el tratamiento, pudiendo ser necesario un tratamiento con suplemento de hierro.

La falta de respuesta al tratamiento con Aranesp® debe investigarse para conocer sus causas. Deficiencias de hierro, ácido fólico o de vitamina B12 reducen la efectividad de los AEEs y, por lo tanto, deben corregirse. Las infecciones intercurrentes, los episodios inflamatorios o traumáticos, las hemorragias ocultas, la hemólisis, la toxicidad grave por aluminio, las enfermedades hematológicas subyacentes o la fibrosis de médula ósea pueden comprometer también la respuesta eritropoyética. Se considerará la realización de un recuento de reticulocitos como parte de la evaluación. Si se han excluido las causas comunes de falta de respuesta, y el paciente presenta reticulocitopenia, se considerará la realización de un examen de la médula ósea. Si la biopsia de la médula ósea es compatible con la aplasia pura de células rojas (APCR), se realizará un test de anticuerpos anti-eritropoyetina.

Se han descrito casos de aplasia pura de células rojas causada por anticuerpos neutralizantes Anti-eritropoyetina, asociados con tratamientos con AEEs,

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

incluyendo Aranesp®. La mayoría de los casos han sido notificados en pacientes con insuficiencia renal crónica tratados por vía subcutánea. Se ha observado que estos anticuerpos presentan reacciones cruzadas con todas las proteínas eritropoyéticas, por lo que los pacientes en los que se sospeche o se haya confirmado la presencia de anticuerpos neutralizantes contra eritropoyetina no deben ser tratados con Aranesp®.

Una reducción paradójica en la concentración de hemoglobina y el desarrollo de anemia grave asociada con recuentos bajos de reticulocitos debería conllevar una interrupción del tratamiento con epoetina y la realización de un test con anticuerpos de anti-eritropoyetina. Se han notificado casos en pacientes con hepatitis C tratados con interferón y ribavirina, cuando las epoetinas se usan de forma concomitante. Las epoetinas no están aprobadas en el tratamiento de la anemia asociada a hepatitis C.

La enfermedad hepática activa fue un criterio de exclusión en todos los estudios de Aranesp®, por lo que no se tienen datos de pacientes con la función hepática alterada. Como se cree que el hígado es la principal vía de eliminación de darbepoetina alfa y r-HuEPO, Aranesp® se administrará con precaución en pacientes con enfermedad hepática.

Aranesp® debe utilizarse con precaución en los pacientes con anemia de células falciformes. El uso indebido de Aranesp® por personas sanas puede producir un aumento excesivo del volumen de la masa globular. Ello puede asociarse a complicaciones del sistema cardiovascular que pueden llegar a tener consecuencias fatales.

La cubierta de la aguja de la jeringa prellenada contiene caucho natural (un derivado del látex) que puede provocar reacciones alérgicas.

En pacientes con insuficiencia renal crónica, la concentración de hemoglobina en la fase de mantenimiento no debe exceder el límite superior del rango recomendado. En ensayos clínicos se observó un aumento del riesgo de muerte, de aparición de episodios cardiovasculares graves o cerebrovasculares, incluyendo ictus y de trombosis de los accesos vasculares cuando se administraron AEEs con el fin de alcanzar un nivel de hemoglobina superior a 12 g/dl (7.5 mmol/l).

En ensayos clínicos controlados no se han observado beneficios significativos atribuibles a la administración de epoetinas cuando se aumentaba la

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

concentración de hemoglobina por encima del nivel necesario para controlar los síntomas de anemia y evitar las transfusiones sanguíneas.

Aranesp® se debe utilizar con precaución en pacientes epilépticos. Se han notificado casos de convulsiones en pacientes tratados con Aranesp®.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, esto es fundamentalmente "libre de sodio".

- **Pacientes con insuficiencia renal crónica:**

En pacientes con insuficiencia renal crónica, la concentración de hemoglobina en la fase de mantenimiento no debe exceder el límite superior del rango recomendado. En ensayos clínicos, se observó un aumento del riesgo de muerte, de aparición de episodios cardiovasculares graves o cerebrovasculares, incluyendo apoplejía y trombosis de los accesos vasculares cuando se administraron AEEs con el fin de alcanzar un nivel de hemoglobina superior a 12 g/dl (7.5 mmol/l).

En ensayos clínicos controlados no se han observado beneficios significativos atribuibles a la administración de epoetinas cuando la concentración de hemoglobina se incrementa por encima del nivel necesario para controlar los síntomas de anemia y evitar las transfusiones sanguíneas.

El tratamiento con suplemento de hierro está recomendado para todos los pacientes cuyos niveles de ferritina séricos sean inferiores a 100 µg/l o cuya saturación de transferrina esté por debajo del 20%.

Los niveles séricos de potasio deben vigilarse regularmente durante el tratamiento con Aranesp®. Se ha reportado elevación de los niveles de potasio en algunos pacientes tratados con Aranesp®, aunque no se ha establecido una relación de causalidad. Si se observaran niveles de potasio altos o una elevación de los mismos debería considerarse la suspensión del tratamiento con Aranesp® hasta que dichos niveles sean corregidos.

- **Pacientes con cáncer:**

Efecto sobre el crecimiento del tumor:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Las epoetinas son factores de crecimiento que estimulan principalmente la producción de glóbulos rojos. Los receptores de eritropoyetina pueden ser expresados en la superficie de diversos tipos de células tumorales. Como ocurre con todos los factores de crecimiento, existe la preocupación que las epoetinas puedan estimular el crecimiento de tumores. En diversos ensayos clínicos controlados, no se ha observado que las epoetinas mejoren la supervivencia global o reduzcan el riesgo de progresión tumoral en pacientes con anemia asociada a cáncer.

En ensayos clínicos controlados, se ha observado que el uso de Aranesp® y otros AEEs:

- **Reducía el tiempo hasta la progresión del tumor en pacientes con cáncer de cabeza y cuello avanzado que recibían radioterapia cuando se administraba para conseguir una concentración de hemoglobina por encima de 14 g/dl (8.7 mmol/l). El uso de AEEs no está indicado en esta población de pacientes.**

- **Reducía la supervivencia global y aumentaba el número de muertes atribuidas a la progresión de la enfermedad a los cuatro meses, en pacientes con cáncer de mama metastásico que recibían quimioterapia cuando se administraba para conseguir una concentración de hemoglobina entre 12 y 14 g/dl (entre 7.5 y 8.7 mmol/l).**

- **Aumentaba el riesgo de muerte cuando se administraba para conseguir una concentración de hemoglobina de 12 g/dl (7.5 mmol/l) en pacientes con neoplasia maligna activa que no recibían ni quimioterapia ni radioterapia. El uso de AEEs no está indicado en esta población de pacientes.**

En vista de lo anterior, en algunas situaciones clínicas la transfusión sanguínea debe ser el tratamiento de elección para la anemia en pacientes con cáncer. La decisión de administrar eritropoyetinas recombinantes se tomará en base a la evaluación de la relación beneficio/riesgo junto con la aceptación individual del paciente y teniendo en cuenta el contexto clínico específico. Los factores que deben considerarse en esta evaluación son el tipo de tumor y su estadio, el grado de anemia, la esperanza de vida, el entorno en el que el paciente está siendo tratado y la preferencia del paciente.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

En pacientes con tumores sólidos o malignidades linfoproliferativas, si los valores de hemoglobina superan los 12 g/dl (7.5 mmol/l), se seguirá el ajuste de dosis descrito en la posología con objeto de minimizar el riesgo potencial de accidentes tromboembólicos. El recuento de plaquetas y los niveles de hemoglobina también deberán monitorizarse periódicamente.

- **Fertilidad, embarazo y lactancia**

Embarazo:

No hay estudios adecuados y bien controlados con Aranesp® en mujeres embarazadas.
Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto o el desarrollo posparto. No se detectó alteración en la fertilidad.
Debe tenerse precaución a la hora de recetarlo a mujeres embarazadas.

Lactancia:

Se desconoce si Aranesp® se excreta en la leche materna humana. No puede descartarse un riesgo para el lactante. Se debe tomar una decisión respecto de discontinuar la lactancia o discontinuar/abstenerse de la terapia de Aranesp® teniendo en cuenta el beneficio de amamantar al niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

- **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:**

Aranesp® no tiene influencia significativa sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria.

Reacciones adversas:

La incidencia de reacciones adversas se detalla a continuación según clasificación por sistema y por órgano, y frecuencia. Las frecuencias se definen como: Muy frecuente (≥1/10), frecuente (de ≥1/100 a <1/10), poco frecuente (de ≥1/1000 a <1/100), rara (de ≥1/10,000 a <1/1000), muy rara (<1/10,000) y desconocida (no se puede estimar con la información disponible).

Los datos se presentan de forma separada según la IRC (insuficiencia renal crónica) y los pacientes con cáncer que reflejan los perfiles diferentes de

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

reacciones adversas en estas poblaciones.

- **Pacientes con insuficiencia renal crónica:**

Los datos presentados de ensayos controlados incluyen 1357 pacientes de los cuales 766 fueron tratados con Aranesp® y 591 con r-HuEPO. En el grupo tratado con Aranesp®, el 83% de los pacientes estaban recibiendo diálisis y el 17% no. La apoplejía fue identificada como una reacción adversa en un estudio clínico adicional.

La incidencia de reacciones adversas de ensayos clínicos controlados y de la experiencia poscomercialización es la siguiente:

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Incidencia	Reacción adversa
Trastornos del sistema linfático y de la sangre	Desconocida *	Aplasia pura de células rojas
Trastornos del sistema Inmunológico	Muy frecuente*	Hipersensibilidad
Trastornos del sistema Nervioso	Frecuentes	Apoplejía
	Poco frecuente *	Convulsiones
Trastornos cardiacos	Muy frecuente	Hipertensión
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Eventos tromboembólicos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Rash/eritema
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Dolor en el lugar de la inyección

- **Pacientes con cáncer:**

Las reacciones adversas se determinaron sobre la base de datos agrupados de siete estudios aleatorizados, de doble ciego y controlados con placebo de Aranesp® con un total de 2112 pacientes (Aranesp® 1200, placebo 912). Los pacientes con tumores sólidos (por ejemplo, en pulmón, mama, colon, ovarios) y malignidades linfoides (por ejemplo, linfoma, mieloma múltiple) fueron inscriptos en los estudios clínicos.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

La incidencia de las reacciones adversas de los estudios clínicos controlados y la experiencia poscomercialización es la siguiente:

Clasificación por sistema y órgano de MedDRA	Incidencia	Reacción adversa
Trastornos del sistema inmunológico	Muy frecuente *	Hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuente *	Convulsiones
Trastornos cardiacos	Frecuente *	Hipertensión
Trastornos vasculares	Frecuente	Eventos tromboembólicos, incluida la embolia pulmonar
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Rash/eritema
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración de la Inyección	Muy frecuente	Edema
	Frecuente	Dolor en el sitio de inyección

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Pacientes con insuficiencia renal crónica:

La apoplejía se reportó como frecuente en pacientes con IRC en TREAT. En casos aislados, el anticuerpo neutralizante anti-eritropoyetina mediado por aplasia pura de glóbulos rojos (APCR) asociada con la terapia de Aranesp® ha sido reportado principalmente entre pacientes con IRC tratada de forma subcutánea. Si se llega a diagnosticar APCR, se debe discontinuar la terapia con Aranesp® y los pacientes no deben comenzar con otra proteína eritropoyética recombinante.

La frecuencia de todas las reacciones de hipersensibilidad se evaluó según los datos de ensayos clínicos como muy frecuente en pacientes con IRC. Hubo reportes de reacciones de hipersensibilidad serias que incluyeron reacción anafiláctica, angioedema, broncoespasmo alérgico, rash cutáneo y urticaria asociados con darbepoetina alfa.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Las convulsiones se han reportado en pacientes que reciben darbepoetina alfa. La frecuencia se evalúa de los datos de ensayos clínicos como poco comunes en pacientes con IRC.

Pacientes con cáncer:

La hipertensión se ha observado en pacientes con cáncer en la experiencia poscomercialización. La frecuencia se evaluó según los datos de ensayos clínicos como común en pacientes con cáncer y también fue común en los grupos de placebo.

Las reacciones de hipersensibilidad se observaron en pacientes con cáncer en la experiencia poscomercialización. La frecuencia de todas las reacciones de hipersensibilidad se evaluó según los datos de ensayos clínicos como muy frecuente en pacientes con cáncer. Las reacciones de hipersensibilidad también fueron muy comunes en los grupos de placebo. Hubo reportes de reacciones de hipersensibilidad serias que incluyeron reacción anafiláctica, angioedema, broncoespasmo alérgico, rash cutáneo y urticaria asociados con darbepoetina alfa.

Las convulsiones se han reportado en pacientes que reciben darbepoetina alfa en la experiencia poscomercialización. La frecuencia se evalúa de los datos de ensayos clínicos como poco comunes en pacientes con cáncer. Las convulsiones fueron comunes en los grupos de placebo.

Población pediátrica con insuficiencia renal crónica:

Existen datos limitados en relación con la seguridad de Aranesp® en la población pediátrica. La seguridad de Aranesp® se evaluó en un estudio clínico de pacientes pediátricos con IRC (de 1 a 18 años de edad) que recibieron diálisis o no, que se han mantenido estables con epoetina alfa y luego cambiaron a Aranesp® para mantener sus niveles de hemoglobina. No hubo reacciones adversas adicionales identificadas entre pacientes pediátricos en comparación con aquellos previamente reportados entre pacientes adultos.

Interacciones: Los resultados clínicos hasta la fecha no indican ninguna interacción de darbepoetina alfa con otras substancias. Sin embargo, existe una interacción potencial con sustancias que se unen a los glóbulos rojos, por ejemplo ciclosporina y tacrolimus. Si se administra Aranesp® concomitantemente con cualquiera de estos tratamientos, los niveles de estas sustancias en sangre

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

deberán monitorizarse y sus dosis ajustarse a medida que la hemoglobina aumente.

Dosificación y grupo etario:

- **Tratamiento de la anemia sintomática en pacientes adultos y pediátricos con insuficiencia renal crónica**

El tratamiento con Aranesp® se divide en dos etapas: fase de corrección y fase de mantenimiento. Se proporcionan instrucciones por separado para pacientes adultos y pediátricos.

- **Pacientes adultos con insuficiencia renal crónica**

Fase de corrección:

La dosis inicial tanto por vía subcutánea como intravenosa es de 0.45 µg/kg de peso corporal administrada en una única inyección semanal. Por otra parte, en pacientes no sometidos a diálisis, se puede administrar una dosis inicial de 0.75 µg/kg como inyección única una vez cada dos semanas por vía subcutánea. Si el aumento de la hemoglobina fuera inadecuado (menos de 1 g/dl (0.6 mmol/L) en 4 semanas) la dosis se aumentará en aproximadamente un 25%. La dosis no se aumentará más frecuentemente de una vez cada 4 semanas.

Si el aumento de la hemoglobina es superior a 2 g/dL (1.25 mmol/L) en un periodo de 4 semanas, la dosis se debe reducir aproximadamente un 25%. Si el nivel de hemoglobina rebasa los 12 g/dL (7.5 mmol/L), se debe evaluar la necesidad de reducir la dosis. Si el nivel de hemoglobina continua aumentando, la dosis debe reducirse aproximadamente en un 25%. En caso de que el nivel de hemoglobina continúe aumentando tras una reducción de dosis, debe interrumpirse temporalmente el tratamiento hasta que los niveles de hemoglobina empiecen a disminuir, momento en el que se reiniciará el tratamiento con una dosis aproximadamente un 25% inferior a la dosis previa.

La hemoglobina se medirá cada una o dos semanas hasta que se estabilice. Posteriormente, la hemoglobina se medirá a intervalos de tiempo más amplios.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Fase de mantenimiento:

En pacientes sometidos a diálisis, Aranesp® se puede administrar como inyección única una vez cada semana o cada 2 semanas. Los pacientes en diálisis que cambien de la administración de Aranesp® una vez a la semana a una vez cada dos semanas, deberán recibir inicialmente una dosis equivalente al doble de la dosis semanal previa.

En pacientes no sometidos a diálisis, se puede continuar administrando Aranesp® como una inyección única una vez cada semana o una vez cada dos semanas o una vez al mes. En los pacientes tratados con Aranesp® una vez cada dos semanas, después de que los niveles objetivo de hemoglobina se han alcanzado, Aranesp® puede ser entonces administrado por vía subcutánea una vez al mes utilizando una dosis inicial igual a 2 veces la dosis previa administrada una vez cada 2 semanas.

La dosis se titulará según sea necesario para mantener los niveles objetivo de hemoglobina.

Si fuera necesario ajustar la dosis para mantener el nivel deseado de hemoglobina, se recomienda ajustar la dosis en aproximadamente un 25%.

Si el aumento de la hemoglobina es superior a los 2 g/dL (1.25 mmol/L) en cuatro semanas, reducir la dosis aproximadamente un 25%, dependiendo del índice de aumento de la hemoglobina. Si la hemoglobina rebasa los 12 g/dL (7.5 mmol/L), se deberá evaluar la necesidad de reducir la dosis. Si el nivel de hemoglobina continúa aumentando, la dosis debe reducirse aproximadamente en un 25%. En caso de que el nivel de hemoglobina continúe aumentando tras una reducción de la dosis, debe interrumpirse temporalmente el tratamiento hasta que los niveles de hemoglobina empiecen a disminuir, momento en el que se reiniciará el tratamiento con una dosis aproximadamente un 25% inferior a la dosis previa.

Se debe monitorizar adecuadamente a los pacientes para garantizar que se utiliza la dosis más baja autorizada de Aranesp® que permita un control adecuado de los síntomas de la anemia.

Después de un ajuste de la dosis o de la pauta de administración, se monitorizará la hemoglobina cada una o dos semanas. Los cambios de dosis durante la fase de mantenimiento del tratamiento se realizarán dejando intervalos mínimos de dos semanas.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Cuando se cambie la vía de administración se mantendrá la misma dosis y se controlará la hemoglobina cada una o dos semanas de manera que se puedan hacer los ajustes necesarios de la dosis para mantener el nivel deseado de hemoglobina.

Ensayos clínicos han demostrado que los pacientes adultos tratados con r-HuEPO una, dos o tres veces a la semana pueden cambiar a Aranesp® una vez a la semana o una vez cada dos semanas. La dosis semanal inicial de Aranesp® (µg/semana) puede calcularse dividiendo entre 200 la dosis semanal total de r-HuEPO (IU/semana). La dosis inicial de Aranesp® administrado cada dos semanas (µg/cada dos semanas) puede calcularse dividiendo entre 200 la dosis total acumulada de r-HuEPO administrada durante un periodo de dos semanas. Debido a la variabilidad individual, la dosis se titulará a la dosis óptima para cada paciente. Cuando se haga la sustitución de r-HuEPO por Aranesp® se monitorizará la hemoglobina cada una o dos semanas y se mantendrá la vía de administración.

- **Población pediátrica con insuficiencia renal crónica:**

El tratamiento en pacientes pediátricos menores de 1 año de edad no ha sido estudiado:

Fase de corrección:

En pacientes ≥11 años de edad, la dosis inicial tanto por vía subcutánea como intravenosa es de 0.45 µg/kg de peso corporal administrada en una única inyección semanal. Por otra parte, en pacientes no sometidos a diálisis, se puede administrar una dosis inicial de 0.75 µg/kg como inyección única una vez cada dos semanas por vía subcutánea. Si el aumento de la hemoglobina no fuera adecuado (menos de 1 g/dL (0.6 mmol/l) en 4 semanas) la dosis se aumentará en aproximadamente un 25%. Los incrementos de dosis se harán como máximo una vez cada 4 semanas.

Si el aumento de la hemoglobina es superior a 2 g/dL (1.25 mmol/L) en un periodo de 4 semanas, la dosis se debe reducir aproximadamente un 25%, dependiendo de la velocidad de aumento de la hemoglobina. Si el nivel de la hemoglobina rebasa los 12 g/dL (7.5 mmol/L), se debe evaluar la necesidad de reducir la dosis. Si el nivel de hemoglobina continúa aumentando, la dosis debe reducirse aproximadamente en un 25%. En caso de que el nivel de hemoglobina continúe

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

aumentando tras una reducción de dosis, debe interrumpirse temporalmente el tratamiento hasta que los niveles de hemoglobina empiecen a disminuir, momento en el que se reiniciará el tratamiento con una dosis aproximadamente un 25% inferior a la dosis previa.

La hemoglobina se medirá cada una o dos semanas hasta que se estabilice. Posteriormente la hemoglobina se medirá a intervalos de tiempo más amplios.

La corrección de la anemia en pacientes pediátricos con una frecuencia de dosificación de Aranesp® una vez al mes no ha sido estudiada.

No hay instrucciones disponibles sobre la corrección de la hemoglobina en pacientes pediátricos de 1 a 10 años de edad.

Fase de mantenimiento:

En pacientes pediátricos ≥11 años de edad, durante la fase de mantenimiento, Aranesp® se puede administrar como inyección única una vez cada semana o cada 2 semanas. Los pacientes en diálisis que cambien de la administración de Aranesp® una vez a la semana a una vez cada dos semanas, deberán recibir inicialmente una dosis equivalente al doble de la dosis semanal previa.

En pacientes no sometidos a diálisis, una vez que se alcancen los niveles objetivo de hemoglobina mediante el empleo de una pauta de administración de una vez cada 2 semanas, Aranesp® puede ser administrado por vía subcutánea una vez al mes utilizando una dosis inicial igual a 2 veces la dosis previa administrada una vez cada 2 semanas.

Los datos clínicos en pacientes pediátricos ha demostrado que los pacientes tratados con r-HuEPO dos o tres veces a la semana pueden cambiar a Aranesp® una vez a la semana, y aquéllos tratados con r-HuEPO una vez a la semana pueden cambiar a Aranesp® una vez cada 2 semanas. La dosis pediátrica semanal inicial de Aranesp® (µg/semana) puede calcularse dividiendo entre 240 la dosis semanal total de r-HuEPO (IU/semana). La dosis inicial de Aranesp® administrada cada dos semanas (µg/cada dos semanas) puede calcularse dividiendo entre 240 la dosis total acumulada de r-HuEPO administrada durante un periodo de dos semanas. Debido a la variabilidad individual, la dosis se titulará a la dosis óptima para cada paciente. Cuando se haga la sustitución de r-HuEPO por Aranesp® se monitorizará la hemoglobina cada una o dos semanas y se mantendrá la misma vía de administración.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

La dosis se titulará según sea necesario para mantener los niveles objetivo de hemoglobina.

Si fuera necesario ajustar la dosis para mantener el nivel deseado de hemoglobina, se encomienda ajustar la dosis en aproximadamente un 25%.

Si el aumento de la hemoglobina es superior a los 2 g/dL (1.25 mmol/L) en cuatro semanas, reducir la dosis aproximadamente un 25%, dependiendo de la velocidad de aumento de la hemoglobina. Si el nivel de hemoglobina rebasa los 12 g/dL (7.5 mmol/L), se debe evaluar la necesidad de reducir la dosis. Si el nivel de hemoglobina continúa aumentando, la dosis debe reducirse aproximadamente en un 25%. En caso de que el nivel de hemoglobina continúe aumentando tras una reducción de dosis, debe interrumpirse temporalmente el tratamiento hasta que los niveles de hemoglobina empiecen a disminuir, momento en el que se reiniciará el tratamiento con una dosis aproximadamente un 25% inferior a la dosis previa.

Se debe monitorizar adecuadamente a los pacientes para garantizar que se utiliza la dosis más baja autorizada de Aranesp® que permita un control adecuado de los síntomas de la anemia.

Después de cualquier ajuste de la dosis o del esquema de administración, se monitorizará la hemoglobina cada una o dos semanas. Los cambios de dosis durante la fase de mantenimiento del tratamiento no se realizarán con mayor frecuencia de una vez cada dos semanas.

Cuando se cambie la vía de administración se mantendrá la misma dosis y se controlará la hemoglobina cada una o dos semanas de manera que se puedan hacer los ajustes necesarios de la dosis para mantener el nivel deseado de hemoglobina.

- **Tratamiento de la anemia sintomática inducida por quimioterapia en pacientes con cáncer:**

Aranesp® debe administrarse por vía subcutánea a pacientes con anemia (por ejemplo, concentración de hemoglobina ≤ 10 g/dL (6.2 mmol/L)) con el objeto de aumentar la concentración de hemoglobina a no más de 12 g/dL (7.5 mmol/L). Los síntomas de la anemia y sus secuelas pueden variar en función de la edad, el

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1
SC 7341 - 1
CO-SC-7341-1

sexo y el grado de enfermedad. Por ello es necesario que el médico realice un seguimiento de la evolución clínica y el estado de cada paciente.

Debido a la variabilidad intraindividual de los pacientes, en ciertas ocasiones se pueden observar valores individuales de hemoglobina superiores o inferiores a los niveles deseados. La variabilidad en los niveles de hemoglobina se debe controlar mediante el ajuste de la dosis con el objeto de mantener los valores de la hemoglobina dentro del intervalo entre 10 g/dL (6.2 mmol/L) y 12 g/dL (7.5 mmol/L). El nivel de hemoglobina no debe mantenerse de forma continuada por encima de 12 g/dL (7.5 mmol/L); más adelante se proporcionan instrucciones para ajustar adecuadamente la dosis cuando la concentración de hemoglobina sea superior a 12 g/dL (7.5 mmol/L).

La dosis inicial recomendada es de 500 µg (6.75 µg/kg) administrados una vez cada 3 semanas, o bien una dosis de 2.25 µg/kg de peso corporal administrada una vez a la semana. En el caso de que la respuesta clínica del paciente (fatiga, respuesta de hemoglobina) sea inadecuada después de 9 semanas, puede no ser efectivo continuar el tratamiento.

El tratamiento con Aranesp® se suspenderá aproximadamente 4 semanas después de terminada la quimioterapia.

Una vez alcanzado el objetivo terapéutico para el paciente, se debe reducir la dosis entre el 25 y el 50% para garantizar que se utiliza la dosis más baja autorizada de Aranesp® que permita mantener el nivel de hemoglobina necesario para controlar los síntomas de la anemia. Debe realizarse un ajuste adecuado de la dosis entre 500 µg, 300 µg y 150 µg.

Se debe monitorizar muy de cerca a los pacientes, ya que si se observan valores de hemoglobina por encima de 12 g/dL (7.5 mmol/L) se debe reducir la dosis aproximadamente entre el 25% y el 50%. Si los niveles de hemoglobina superan los 13 g/dL (8.1 mmol/L) se debe interrumpir temporalmente el tratamiento con Aranesp®. Una vez que los niveles de hemoglobina hayan disminuido hasta 12 g/dL (7.5 mmol/L) o por debajo de este valor, se reiniciará el tratamiento con una dosis aproximadamente un 25% inferior a la dosis previa.

Si el incremento de hemoglobina es mayor de 2 g/dL (1.25 mmol/L) en un periodo de 4 semanas, se debe reducir la dosis entre el 25 y el 50%.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Vía de administración: Aranesp® se administra de forma subcutánea o intravenosa.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma farmacológica: 17.2.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 01, fecha de preparación: Marzo 12 de 2014 y la Información para prescribir versión 01, fecha de preparación: Marzo12 de 2014, para los productos de la referencia

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Programas Especiales - Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución Nº 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

Por último, la Sala ratifica que la molécula darbepoetina alfa no aplica para ser declarado como nueva entidad química dado que sus cambios se orientan fundamentalmente a modificar aspectos farmacocinéticos de la eritropoyetina, tal y como se especifica en el Parágrafo del artículo 1 del Decreto 2085 de 2002

3.1.1.11. MIFEPRISTONA LINEPHARMA®

Expediente : 20079904
Radicado : 2014088618 / 14086066
Fecha : 2014/07/18
Interesado : Profamilia
Fabricante : Linepharma International

Composición: Cada tableta contiene mifepristona 200 mg

Forma farmacéutica: Tabletas de liberación inmediata

Presentaciones comerciales: Una tableta se envasa en blíster incoloro PVC / PVDC / aluminio / presión través de lámina del blíster, en una caja de cartón

Indicaciones: Para interrupción de un embarazo intrauterino en desarrollo, en combinación secuencial con un análogo de prostaglandina, hasta 63 días de amenorrea.

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Para la interrupción del embarazo, Mifepristona Linepharma® 200mg y prostaglandinas, debe ser prescrita y administrada únicamente de acuerdo a las leyes y regulaciones nacionales de cada país.

En el caso de Colombia, la Mifepristona debe ser prescrita para la interrupción voluntaria del embarazo según los casos contemplados en la Sentencia C-355 de 2006

Contraindicaciones: Este producto nunca debe prescribirse en las siguientes situaciones:

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes
- Insuficiencia suprarrenal crónica
- Enfermedad severa (por ej. Asma grave no controlado mediante tratamiento)
- Porfiria hereditaria.
- Embarazo no confirmado por ecografía o pruebas biológicas.
- Embarazo de más de 63 días de amenorrea.
- Sospecha de embarazo extrauterino.
- Contraindicación al análogo de prostaglandina elegido.

Precauciones: En caso de sospecha de insuficiencia suprarrenal aguda, se recomienda la administración de dexametasona. 1 mg de dexametasona antagoniza una dosis de 400 mg de mifepristona.

Debido a la actividad antiglucocorticoidea de la mifepristona, la eficacia del tratamiento con corticoides a largo plazo, que incluye corticoides inhalada en pacientes asmáticas, puede disminuir durante los 3 a 4 días posteriores a la toma de Mifepristona Linepharma®; por lo que debe ajustarse el tratamiento.

Teóricamente puede producirse una disminución de la eficacia del método debido a las propiedades antiprostaglandina de los fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINES), ASA (ácido acetil salicílico) inclusive. Evidencias limitadas sugieren que la coadministración de AINES en el día de administración de la prostaglandina no tiene un efecto perjudicial en la maduración cervical o contractilidad uterina no reduce la eficacia de la interrupción médica del embarazo.

Advertencias: En ausencia de estudios específicos, no se recomienda el uso de Mifepristona Linepharma® en pacientes con Insuficiencia renal, Insuficiencia hepática, o desnutrición.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Este método conlleva una participación activa de la mujer, la cual debe ser informada de los requerimientos del método:

- Necesidad de combinar el tratamiento con la administración de prostaglandinas en una segunda visita,
- Necesidad de una visita de seguimiento (3ª visita) en los 14 a 21 días posteriores a la toma de Mifepristona Linepharma® con el fin de comprobar la expulsión completa,
- Posible fracaso del método, que obligaría a la interrupción del embarazo por medio de otro método.

En el caso de que se produzca un embarazo con un dispositivo intrauterino in situ, debe retirarse este dispositivo antes de la administración de Mifepristona Linepharma®.
La expulsión puede tener lugar antes de la administración de la prostaglandina (en aproximadamente un 3% de casos). Esto no excluye la visita de control destinada a comprobar la expulsión completa y el vaciamiento del útero.

Riesgos relacionados con el método para tener en cuenta y explicarle a la paciente:

Fracasos: El riesgo no despreciable de fracaso, que se produce en el 11.7% de los casos, hace obligatoria la visita de control, destinada a comprobar que la expulsión se ha completado.
En el caso raro de no expulsión completa, puede ser necesario una intervención quirúrgica. La eficacia del método disminuye con la paridad, y por consiguiente con el aumento de la edad de la mujer.

Sangrado: Debe informarse a la paciente de la aparición de un sangrado vaginal prolongado (de un promedio de unos 12 días o más tras la toma de Mifepristona Linepharma®) que puede ser abundante. El sangrado se produce en casi todos los casos, pero en ninguna circunstancia es prueba de la expulsión completa.

Debe informarse a la paciente de que no viaje muy lejos del Centro en el que se le ha prescrito el medicamento hasta que no se haya comprobado la expulsión completa. Recibirá instrucciones precisas acerca de dónde ir y a quién contactar, en caso de aparición de cualquier problema, particularmente en el caso de un sangrado vaginal muy abundante.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Debe efectuarse una visita de seguimiento en los días 14 a 21 tras la administración de Mifepristona Linepharma® para verificar mediante los medios apropiados (examen clínico, ecografía y medición de Beta-GCH) que se ha completado la expulsión y que ha cesado el sangrado vaginal. En caso de sangrado persistente (incluso leve) más allá de la visita de control, debe comprobarse su desaparición en el transcurso de pocos días.
Si se sospecha un embarazo en curso, puede ser necesaria otra ecografía para evaluar su viabilidad.

La persistencia de sangrado vaginal en este punto podría significar un aborto incompleto, o un embarazo extrauterino inadvertido, y debe considerarse la realización de un tratamiento adecuado.

En el caso de un embarazo en curso diagnosticado tras la visita de control, se propondrá a la mujer otro método de interrupción.

Dado que el sangrado abundante, que obliga a efectuar un legrado hemostático, aparece en el 5% casos durante el método médico de interrupción del embarazo, debe prestarse especial atención a las pacientes con trastornos hemostáticos acompañados de hipocoagulabilidad o con anemia. La decisión de usar un método médico o quirúrgico debe decidirse tras consultar con especialistas en función del tipo de trastorno hemostático y del grado de anemia.

Infección:
Se han asociado casos muy raros de shock tóxico fatal o grave causado por endometriosis por *Clostridium sordellii*, con o sin fiebre u otros síntoma evidentes de infección, que se reportan después de un aborto médico mediante el uso de 200 mg de mifepristona seguido de una administración vaginal no autorizada de comprimidos de misoprostol para uso oral. Los médicos deben ser conscientes de esta potencial complicación mortal.

El uso de Mifepristona Linepharma® requiere la determinación del factor Rh y por lo tanto la prevención de aloinmunización Rh, así como otras medidas generales utilizadas habitualmente durante cualquier interrupción del embarazo.

En los ensayos clínicos, se produjeron embarazos entre la expulsión del embrión y la reaparición de la menstruación.

Para evitar la exposición potencial de la mifepristona a un embarazo posterior, se recomienda evitar la concepción durante el siguiente ciclo menstrual. Por lo tanto debe

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

comenzar a tomarse precauciones anticonceptivas fiables lo antes posible tras la administración de mifepristona

Reacciones adversas: Los eventos adversos reportados con mifepristona, se clasifican según la frecuencia y clase de sistema /órgano:

Muy frecuentes: ≥1/10
Frecuentes: ≥1/100 a <1/10
Poco frecuentes: ≥1/1000 a < 1/100
Raros y muy raros: ≥1/10000 a < 1/1000; <1/10000

Trastornos del sistema nervioso:
Muy común: Cefaléa
Raras: Epilepsia y tinnitus neurogénico

Trastornos gastrointestinales:
Muy frecuentes: Náuseas, vómitos, diarrea, vértigo, discomfort gástrico, dolor abdominal (estos efectos gastrointestinales relacionados con el uso de prostaglandinas se han notificado frecuentemente)
Raras: Sangrado gastrointestinal.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
Poco frecuentes: Hipersensibilidad: erupción cutánea poco frecuente (0,2%).
Raras: También se han notificado casos aislados de urticaria, eritrodermia, eritema nodoso, necrólisis epidérmica tóxica.
Muy raro: Angioedema

Infecciones e infestaciones:
Frecuentes: Infección tras el aborto. Se han notificado sospechas de infección o infecciones confirmadas (endometritis, enfermedad pélvica inflamatoria) en menos del 5% de las mujeres.
Muy raras: Se han notificado casos muy raros de shock tóxico fatal o grave.

Trastornos vasculares:
Poco frecuentes: Sofocos
Raros: Hipotensión (0,25%), tromboflebitis superficial

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:
Frecuentes: Fatiga, escalofríos/fiebre
Raras: Anafilaxis, Edema periorbital.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Trastornos reproductivos y de la mama:
Muy frecuentes: Contracciones o espasmos uterinos (del 10 al 45%) en las siguientes horas a la administración de la prostaglandina
Frecuentes: Sangrado abundante que se produce en aproximadamente el 5% de los casos y pueden requerir legrado hemostático en hasta el 1,4% de los casos,
Endometritis, sensibilidad mamaria:
Poco frecuentes: Shock hemorrágico, salpinigits.
Raras: Se ha notificado con muy poca frecuencia la ruptura uterina tras la toma de la prostaglandina, durante la inducción de la interrupción del embarazo en el segundo trimestre o la inducción del parto en muerte fetal intrauterina durante el tercer trimestre. Las notificaciones se produjeron especialmente en mujeres multíparas o en mujeres con cicatriz por cesárea.
Masa anexial bilateral, adhesión intrauterina, ruptura de quiste ovárico.

Trastornos cardiacos:
Muy raros: Infarto cardiaco, Síndrome Adam-Stokes inducido.

Trastornos torácicos y del mediastino:
Muy raros: Broncoespasmo inducido, asma bronquial

Trastornos hepato-biliares:
Muy raros: Alteración enzimas hepáticas, falla hepática, falla hepatorrenal.

Alteraciones sanguíneas y sistema linfático:
Muy raros Púrpura trombocitopénica trombótica, Trombocitopenia, Lupus eritematoso sistémico inducido.

Alteraciones renales y urinarios:
Muy raros: Falla renal

Neoplasias benignas e inespecíficas:
Muy raras: Alfa-fetoproteína elevada, Antígeno carcinoembrionario elevado.

Alteraciones del sistema musculoesquelético y conectivo:
Muy raras: Espasmo extremidades

Alteraciones oculares:
Muy raras: Oftalmoplejia

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Alteraciones psiquiátricas:
Muy raras: Manía.

El sangrado es casi una parte constante del procedimiento, independiente de la prostaglandina usada, y en cualquier etapa del embarazo, aunque es usualmente más abundante cuando la edad gestacional se incrementa. Puede presentarse con el uso sólo de la mifepristona. Cuando es abundante, generalmente refleja aborto incompleto, lo que termina en procedimiento quirúrgico en aproximadamente el 5% de los casos. Puede requerir transfusión sanguínea en el 0.5 a 1% de los casos

Interacciones: No se han realizado estudios de interacciones.
Sobre la base del metabolismo del fármaco por CYP3A4, es posible que ketoconazol, itraconazol, eritromicina y el zumo de pomelo puedan inhibir su metabolismo (aumentando los niveles séricos de mifepristona). Además, rifampicina, dexametasona, la hierba de San Juan y ciertos anticonvulsivos (fenitoína, fenobarbital, carbamazepina) pueden inducir el metabolismo de mifepristona (disminuyendo los niveles séricos de mifepristona).

En base a la información sobre inhibición *in vitro*, la coadministración de mifepristona puede llevar a un aumento en los niveles séricos de fármacos que son sustrato del CYP3A4. Debido a la lenta eliminación de mifepristona del cuerpo, tal interacción puede observarse durante un periodo prolongado tras su administración. Por lo tanto, deben tomarse precauciones cuando se administre mifepristona con fármacos que son sustrato del CYP3A4 y que tienen un margen terapéutico estrecho, entre los que se incluyen algunos fármacos usados en la anestesia general

Dosificación y Grupo Etario: El método de administración es 200 mg de mifepristona en una dosis oral única, seguido de la administración de un análogo de prostaglandina 36 a 48 horas más tarde; misoprostol 400 microgramos por vía oral. Mujeres en edad fértil

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: No informa

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

Mediante radicado 14086066 el interesado allega conceptos científicos de Mifepristona por parte de Sociedades Científicas Ginecológicas y Guías de American College of

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1
SC 7341 - 1
CO-SC-7341-1

Obstetricians and Gynecologysts donde se incluye la molécula mifepristona en el manejo de la interrupción voluntaria del embarazo.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, revisada la información allegada por el interesado, recomienda negar el producto de la referencia teniendo en cuenta las siguientes consideraciones:

1. Mifepristona es un fármaco antiprogestacional y antiglucocorticoide que ejerce sus efectos ginecológicos al ocupar el receptor de progesterona, y estimular la producción de prostaglandinas endógenas, disminuir su metabolismo e incrementar la sensibilidad del endometrio a las mismas.

2. Puede haber variabilidad en la respuesta a Mifepristona dependiendo de la determinación genética de los receptores de progesterona y de la disponibilidad de prostaglandinas.

3. Se requiere el uso complementario de una prostaglandina para mejorar su eficacia.

4. Las indicaciones propuestas por el interesado son aquellos casos de interrupción del embarazo hasta el día 63 a partir de la fecha de la última menstruación en las circunstancias específicas señaladas por la sentencia C-355 de 2006. En Colombia, para dichas indicaciones está aprobado el principio activo misoprostol, el cual a su vez está incluido en el listado general de medicamentos de la Resolución 5521 del 27 de diciembre de 2013 del Ministerio de Salud y Protección Social por medio de la cual se define, aclara y actualiza el Plan Obligatorio de Salud (POS). Por lo tanto la mifepristona no es absolutamente indispensable.

5. Como lo expresa el interesado, la aprobación de un medicamento implica un alto valor terapéutico, valorado en la relación beneficio/riesgo y beneficio/costo. En el caso de mifepristona, su uso implica la combinación con prostaglandina, lo que no marca una relevancia clínica versus la utilización de misoprostol solo, en las indicaciones propuestas. Además, su uso en casos específicos no disminuye el riesgo del uso inadecuado del medicamento en un país en el cual el aborto (efecto solicitado para mifepristona) no está aprobado legalmente.

6. Tampoco hay relevancia clínica versus la terapia estándar por cuanto si bien la eficacia mejora, las reacciones adversas y los riesgos pueden aumentar al

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

combinar mifepristona más misoprostol. Entre ellos infecciones, sangrado vaginal y choque séptico.

7. Hasta el momento no hay reportes de aumento de reacciones adversas, morbilidad o mortalidad con el uso del producto aprobado para las indicaciones propuestas (misoprostol), de acuerdo con los reportes del Grupo de Farmacovigilancia – Grupo de Programas Especiales de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del INVIMA.

Por todo lo anterior, la Sala considera que Mifepristona en el contexto del país no ofrece una ventaja terapéutica en su relación riesgo/beneficio.

3.1.1.12. CROFFESTRA®

Expediente : 20078655
Radicado : 2014073982
Fecha : 2014/06/19
Interesado : Glenmark Pharmaceuticals Colombia S.A.S.
Fabricante : Patheon Pharmaceuticals Inc.

Composición: Cada tableta de liberación retardada contiene 125 mg de crofelemer.

Forma farmacéutica: Tableta de liberación retardada.

Indicaciones: Antidiarreico indicado para el alivio sintomático de la diarrea no infecciosa en pacientes adultos con VIH/SIDA en terapia antirretroviral

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al Crofelemer o a cualquiera de los componentes de la fórmula del medicamento.

Precauciones y Advertencias: Descartar etiologías infecciosas de diarrea antes de comenzar el tratamiento con Crofelemer. Si las etiologías infecciosas no se consideran, existe el riesgo de que los pacientes con etiologías infecciosas no reciban el tratamiento apropiado y su enfermedad puede empeorar.

Reacciones adversas: Las reacciones adversas más comunes (incidencia ≥ 3%) son las infecciones del tracto respiratorio superior, bronquitis, tos, flatulencia y aumento de la bilirrubina.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Dosificación y grupo etario: Una tableta de liberación prolongada de 125 mg tomada por vía oral dos veces al día, con o sin comida / Mayores de 18 años.

Vía de administración: Oral

Interacciones: Estudios in vitro han demostrado que crofelemer tiene el potencial para inhibir el citocromo P450 isoenzima 3A y transportadores MRP2 y OATP1A2 en concentraciones esperadas en el intestino. Debido a la mínima absorción de crofelemer, es poco probable de inhibir el citocromo P450 isoenzimas 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y CYP3A4 sistémicamente. Por su acción local, Crofelemer no interacciona con otros medicamentos dado que no se absorbe ni llega a la sangre. Además, no se han descrito alteraciones en la absorción de antirretrovirales debidas a la presencia del fármaco en el aparato digestivo.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

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

- Evaluación farmacológica.
- Protección de datos sobre la información no divulgada bajo el decreto 2085 de 2002.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar información clínica comparativa y preclínica adicional, completa y ordenada, que permita evaluar la eficacia y seguridad del producto en la indicación específica solicitada, por cuanto se allega un solo estudio clínico incompleto y la información preclínica es abundante pero desordenada e incompleta.

3.1.1.13. CETILISTAT®

Expediente : 20072362
Radicado : 2014006560/2014078075
Fecha : 2014/06/27
Interesado : Lafrancol S.A.S.

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

El interesado presenta respuesta al auto No. 2014004255 generado por el concepto del Acta No. 05 de 2014, numeral 3.1.1.4., en el sentido de desistir del trámite con radicado 2014006560.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora acusa recibo del desistimiento al trámite solicitado con el radicado 2014006560 el cual se conceptuó mediante Acta No. 05 de 2014, numeral 3.1.1.4., y procede de conformidad.

3.1.1.14. MIFEPRISTONA

Expediente : 20076445
Radicado : 2014050291
Fecha : 2014/05/05
Interesado : Fundación Pro Bienestar Sexual y Reproductivo - PROSER
Fabricante : Sun Pharmaceuticals Ltd.

Composición: Cada tableta contiene mifepristona 200 mg.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

- Agente oxitócico para la interrupción del embarazo intrauterino hasta 63 días a partir de la fecha de la última menstruación, en las específicas circunstancias señaladas por la sentencia C-355 de 2006

- Preparación para la acción de los análogos de las prostaglandinas para la interrupción para la interrupción del embarazo en las específicas circunstancias señaladas en la sentencia C-355 de 2006

- Ablandamiento y dilatación del cérvix antes de la interrupción quirúrgica de embarazo en las específicas circunstancias señaladas por la sentencia C-355 de 2006.

- Inducción de parto con feto muerto.

Contraindicaciones: La mifepristona no debe emplearse en las siguientes situaciones:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

- Embarazo no confirmado por examen ginecológico, ultrasonido o prueba de embarazo.
- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes
- Porfiria hereditaria Insuficiencia suprarrenal crónica Sospecha de o embarazo ectópico confirmado

Precauciones y Advertencias: La mifepristona no debe ser empleado en mujeres que no puedan entender los efectos del medicamento o que no puedan seguir el protocolo

Reacciones adversas:

- Sangrado uterino
- Dolor
- Nausea y vomito
- Diarrea
- Escalofrío y fiebre
- Infección

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones por emplearse solamente una dosis de mifepristona. Sin embargo, como el principal responsable del metabolismo de la mifepristona es el CIP3A4, es posible que el ketoconazol, itraconazol, eritromicina y el jugo de pomelo inhiban su metabolismo (produ-ciendo aumento de los niveles séricos de mifepristona). Por otra parte, la rifampicina, la dexame-tasona, la hierba de San Juan y algunos anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital, carbamazepina) pueden inducir el metabolismo de la Mifepristona (reduciendo sus niveles séricos).

Estudios realizados *in vitro,* sugieren que la administración de Mifepristona puede aumentar los niveles séricos de los medicamentos que son sustrato del CIP3A4. Como la eliminación de la Mifepristona es lenta, esta interacción se puede observar durante un tiempo prolongado después de su administración. Por lo tanto, se debe proceder con precaución cuando la Mifepristona se administra con medicamentos que son sustratos del CIP3A4 y tienen un rango terapéutico estrecho, incluyendo algunos agentes que se utilizan durante la anestesia general.

Dosificación y Grupo Etario:

- 200 mg de mifepristona por vía oral, seguidos de 800 µg de misoprostol por vía vaginal 24 horas más tarde.

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Preparación para el empleo de análogos de las prostaglandinas para la interrupción del embarazo:
200 mg de mifepristona por vía oral 24 horas antes de iniciar la administración de las prostaglandinas.

- Ablandamiento y dilatación del cérvix previo a la interrupción del embarazo por aspiración manual endouterina:

200 mg de Mifepristona por vía oral 24 horas antes de realizar la aspiración manual endouterina.

- Inducción de parto con feto muerto:

200 mg de mifepristona en una dosis oral única diaria durante 2 días consecutivos.

Grupo etario: Mujeres en edad gestacional

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica. Uso exclusivo de especialista

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

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, revisada la información allegada por el interesado, recomienda negar el producto de la referencia teniendo en cuenta las siguientes consideraciones:

1. Mifepristona es un fármaco antiprogestacional y antiglucocorticoide que ejerce sus efectos ginecológicos al ocupar el receptor de progesterona, y estimular la producción de prostaglandinas endógenas, disminuir su metabolismo e incrementar la sensibilidad del endometrio a las mismas.

2. Puede haber variabilidad en la respuesta a Mifepristona dependiendo de la determinación genética de los receptores de progesterona y de la disponibilidad de prostaglandinas.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

3. Se requiere el uso complementario de una prostaglandina para mejorar su eficacia.

4. Las indicaciones propuestas por el interesado son aquellos casos de interrupción del embarazo hasta el día 63 a partir de la fecha de la última menstruación en las circunstancias específicas señaladas por la sentencia C-355 de 2006. En Colombia, para dichas indicaciones está aprobado el principio activo misoprostol, el cual a su vez está incluido en el listado general de medicamentos de la Resolución 5521 del 27 de diciembre de 2013 del Ministerio de Salud y Protección Social por medio de la cual se define, aclara y actualiza el Plan Obligatorio de Salud (POS). Por lo tanto la mifepristona no es absolutamente indispensable.

5. Como lo expresa el interesado, la aprobación de un medicamento implica un alto valor terapéutico, valorado en la relación beneficio/riesgo y beneficio/costo. En el caso de mifepristona, su uso implica la combinación con prostaglandina, lo que no marca una relevancia clínica versus la utilización de misoprostol solo en las indicaciones propuestas. Además, su uso en casos específicos no disminuye el riesgo del uso inadecuado del medicamento en un país en el cual el aborto (efecto solicitado para mifepristona) no está aprobado legalmente.

6. Tampoco hay relevancia clínica versus la terapia estándar por cuanto si bien la eficacia mejora, las reacciones adversas y los riesgos pueden aumentar al combinar mifepristona más misoprostol. Entre ellos infecciones, sangrado vaginal y choque séptico.

7. Hasta el momento no hay reportes de aumento de reacciones adversas, morbilidad o mortalidad con el uso del producto aprobado para las indicaciones propuestas (misoprostol), de acuerdo con los reportes del Grupo de Farmacovigilancia – Grupo de Programas Especiales de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del INVIMA.

Por todo lo anterior, la Sala considera que Mifepristona en el contexto del país no ofrece una ventaja terapéutica en su relación riesgo/beneficio.

3.1.2. PRODUCTO NUEVO.

3.1.2.1. ERICOX®

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Expediente : 20079301
Radicado : 2014081617
Fecha : 2014/07/07
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano
Fabricante : Laboratorio Franco Colombiano

Composición: Cada tableta contiene etoricoxib 30 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Tratamiento de los signos y síntomas de la osteoartritis (OA). Alivio del dolor agudo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto o a otros antiinflamatorios no esteroides. Trastornos hemáticos sin diagnóstico. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas al ácido acetil salicílico o AINE´s. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa. Insuficiencia cardiaca congestiva moderada a severa (NYHA II-IV), disfunción ventricular izquierda, hipertensión no controlada, enfermedad arterial periférica y enfermedad coronaria. Enfermedad cerebro-vascular. Cirugía de desviación arterial coronaria (bypass).

Precauciones: Los pacientes con antecedentes de enfermedad ácido-péptica o úlcera gastroduodenal, requieren de seguimiento y monitoreo continuo durante el tiempo de tratamiento Ericox® 30. Ante la exacerbación de síntomas asociados a esta condición, se debe suspender el medicamento.

Los médicos deben tener en cuenta que algunos pacientes pueden desarrollar ulceras gastrointestinales superiores o sus complicaciones independientemente del tratamiento. Aunque el riesgo de toxicidad gastrointestinal no se elimina con Etoricoxib, los resultados del estudio clínico MEDAL demuestran que en los pacientes tratados con Etoricoxib en dosis de 60 y 90 mg, el riesgo de toxicidad gastrointestinal es significativamente menor que con Diclofenac 150 mg diarios. En estudios clínicos comparativos con Ibuprofén o Naproxén, el riesgo de úlceras gastrointestinales superiores detectadas por endoscopia fue menor en los pacientes tratados con Etoricoxib 120 mg una vez al día. Aunque el riesgo de úlceras detectadas por endoscopia fue bajo en los pacientes tratados con Etoricoxib 120 mg, este fue mayor que en los que recibieron placebo. Han ocurrido úlceras gastrointestinales superiores o sus complicaciones en los pacientes tratados con Etoricoxib. Estos eventos pueden ocurrir en cualquier momento durante su uso y sin síntomas de advertencia.

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Independientemente del tratamiento, se sabe que los pacientes con antecedentes de perforación, úlceras o sangrado (PUS) gastrointestinales y las personas mayores de 65 años, tienen mayor riesgo de PUS.

El uso concomitante de Ericox® 30 con ácido acetil-salicilico (aún en dosis bajas) u otros AINE´s, incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal o sus complicaciones. La diferencia relativa en seguridad gastrointestinal entre los inhibidores selectivos de la COX-2 más ácido acetil-salicílico vs. AINE´s más ácido acetil-salicílico no ha sido evaluada adecuadamente en estudios clínicos de larga duración.

Los pacientes con insuficiencia renal, clasificada como leve o moderada, pueden recibir tratamiento con Ericox® 30, siempre y cuando los beneficios superen los riesgos y bajo el estricto criterio médico. No se recomienda el uso de la combinación en pacientes con valores de depuración de creatinina menores a 30 ml/min (Insuficiencia renal grave); si se debe iniciar el tratamiento con Ericox 30 en estos pacientes, es recomendable vigilar estrechamente su función renal.

La administración a largo plazo de AINE´s puede resultar en necrosis papilar renal Las prostaglandinas renales pueden tener un papel compensador en el mantenimiento de la perfusión renal. Por lo tanto, bajo condiciones de perfusión renal comprometida, la administración de Ericox® 30 puede disminuir la formación de prostaglandinas y secundariamente el flujo sanguíneo renal y deteriorar así la función renal. Los pacientes con mayor riesgo para esta respuesta son aquellos con disminución significativa de la función renal preexistente, insuficiencia cardiaca descompensada o cirrosis hepática. En estos pacientes se debe considerar el monitoreo de la función renal.

El tratamiento con Ericox® 30, se debe iniciar en pacientes con condiciones adecuadas de hidratación. No se recomienda iniciar el tratamiento con Ericox® 30 en pacientes con deshidratación considerable. Es recomendable rehidratar a esos pacientes antes de iniciar la terapia con Ericox® 30.

Como con otros medicamentos que inhiben la síntesis de prostaglandinas, se ha observado retención de líquidos, edema e hipertensión en algunos pacientes tratados con Etoricoxib. Se debe tener en cuenta la posibilidad de retención de líquidos, edema o hipertensión cuando se emplee Ericox® 30 en pacientes con edema, hipertensión o insuficiencia cardiaca pre-existentes. Todos los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE´s)- incluyendo Etoricoxib- pueden ser asociados con la aparición o recurrencia de falla cardiaca. Etoricoxib puede estar asociado con hipertensión más frecuente y severa que con otros AINE´s e inhibidores selectivos de la COX-2, particularmente con dosis altas. Por lo tanto se debe prestar especial atención al

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

monitoreo de la presión arterial durante el tratamiento con Ericox® 30. Si la presión sanguínea aumenta significativamente, se debe considerar un tratamiento alternativo.

Los pacientes con insuficiencia hepática, clasificada como leve (Child Pugh 5-6) o moderada, pueden recibir tratamiento con Ericox® 30, siempre y cuando los beneficios superen los riesgos y bajo el estricto criterio médico. En estos pacientes la dosis diaria de Etoricoxib no debe exceder los 60 mg. En pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh 7-9) se debe disminuir la dosis. No se recomienda el uso de la combinación en pacientes con disfunción hepática severa (Child-Pugh > 9). No existen datos farmacocinéticos en este último tipo de pacientes.

Se ha encontrado que el consumo crónico de Etoricoxib en dosis desde 30 mg a 90 mg por un año o más, se puede asociar a un incremento transitorio en los valores séricos de transaminasas hepáticas. Dicho efecto, puede afectar hasta al 1% de los pacientes que toman este principio activo. El tratamiento con Ericox® 30 se debe suspender si la alteración en las pruebas de función hepática es persistente o si se presentan signos y síntomas que determinen disfunción del mismo órgano. En los estudios clínicos se han reportado aumentos de la alanino-aminotransferasa (ALT) y/o de la aspartato-aminotransferasa (AST) (aproximadamente tres o más veces el límite superior normal) hasta en el 1% de los pacientes incluidos y que recibieron el medicamento por mínimo un año. En los grupos de comparación de tratamiento activo de los estudios clínicos, la incidencia de estos aumentos fue similar en los pacientes tratados con Etoricoxib 60 y 90 mg diarios y en los tratados con Naproxén 1000 mg diarios, siendo estos notablemente menores que los observados en los pacientes tratados con Diclofenac. Los aumentos de las transaminasas observados en los grupos que recibieron Etoricoxib se resolvieron espontáneamente hasta en la mitad de los casos, sin necesidad de suspender el tratamiento. En estudios clínicos controlados de Etoricoxib 30 mg al día versus Ibuprofén 240 mg diarios o Celecoxib 200 mg/día, la incidencia de elevación de ALT y AST fue similar.

El uso de AINE´s durante el tercer trimestre del embarazo, se puede asociar a cierre temprano del ductus arterio-venoso fetal. No ha estudios adecuados y bien controlados de Etoricoxib en mujeres en embarazo. Aunque los estudios en modelos animales no han demostrado la asociación entre Etoricoxib y la presencia de malformaciones fetales, no se recomienda el uso Ericox® 30 durante la gestación.

Los estudios en animales, han mostrado la excreción de Etoricoxib en la leche materna. Aunque no se ha demostrado la eliminación de Etoricoxib en la leche materna, no se recomienda el uso de Ericox® 30 durante la lactancia.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

No se ha demostrado la seguridad y la eficacia de Etoricoxib en pacientes pediátricos.

El uso de los inhibidores selectivos de la COX-2, se ha asociado a un incremento en el riesgo de eventos trombóticos (especialmente IM y accidente cerebrovascular), comparado con placebo u otros AINE´s (Naproxeno). Como el riesgo cardiovascular de los inhibidores selectivos de la COX-2 puede aumentar con la dosis y la duración del tratamiento, debe usarse la menor duración posible y la menor dosis diaria efectiva. La necesidad de alivio sintomático del paciente y su respuesta a la terapia deben ser reevaluados periódicamente. El tratamiento de Ericox® 30 en pacientes con factores de riesgo significativos para el desarrollo de eventos cardiovasculares como Diabetes Mellitus, hiperlipidemias, hipertensión arterial y/o tabaquismo, se podrá hacer siempre y cuando los beneficios superen los riesgos y bajo el estricto criterio médico y la cuidadosa valoración previa.

Los inhibidores selectivos de la COX-2 no son sustitutivos de la Aspirina para la proflaxis cardiovascular por su falta de efecto en las plaquetas. Etoricoxib es un miembro de esta clase de medicamentos, por lo cual no inhibe la agregación plaquetaria y las terapias antiplaquetarias no deben ser discontinuadas.

Los pacientes que tienen trastornos controlados de la coagulación, pueden recibir tratamiento con Ericox® 30, siempre y cuando los beneficios superen los riesgos y bajo el estricto criterio médico. Este tipo de personas requieren de un monitoreo clínico estrecho. En caso de que se presenten manifestaciones asociadas a sangrado o disfunción hematológica, se debe suspender inmediatamente el tratamiento.

Ericox® 30 debe ser empleado con precaución en pacientes que han experimentado previamente ataques asmáticos agudos, urticaria y/o rinitis, generados por salicilatos o inhibidores no selectivos de la ciclo-oxigenasa. Debido a que la fisiopatología de estas reacciones es desconocida, los médicos deberán evaluar los beneficios potenciales al prescribir Ericox® 30.

Algunos inhibidores selectivos de la COX-2 han sido asociados con un aumento en el riesgo de reacciones cutáneas en pacientes con historial de alergias medicamentosas. Raramente se han reportado reacciones cutáneas-algunas fatales- incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis dérmica tóxica. Parece que el mayor riesgo de este tipo de reacciones, se presenta durante el curso temprano del tratamiento, ya que el inicio de las mismas aparece en la mayoría de los casos durante el primer mes de consumo de este tipo de medicamentos. Reacciones serias de hipersensibilidad (así como anafilaxia y edema angioneurótico) han sido reportados en pacientes que recibieron Etoricoxib. El tratamiento con Ericox 30 debe ser

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

descontinuado ante la primera señal de erupción cutánea, lesiones mucosas y cualquier otro síntoma de hipersensibilidad.

Se debe mantener una supervisión médica apropiada cuando se utilice Ericox® 30 en pacientes de edad avanzada y en pacientes con disfunción renal, hepática y/o cardiaca. Si estos pacientes sufren deterioro durante la terapia, se deben tomar medidas apropiadas, incluyendo la suspensión del tratamiento.

Etoricoxib puede enmascarar la fiebre, la cual es un signo de infección. El médico debe tener en cuente esto, al utilizar Ericox® 30 en pacientes que están siendo tratados por infecciones.

Reacciones adversas: Etoricoxib en dosificación de 30 mg al día es una terapia generalmente bien tolerada. Los eventos adversos relacionados con la administración del medicamento son:

- Cardiovasculares: edema de miembros inferiores, hipertensión arterial
- Sistema nervioso central: cefalea y mareo
- Dermatológicas: prurito, rash.
- Gastrointestinales: dispepsia, pirosis y nauseas. Elevación de las enzimas hepáticas (ALT y AST)

Estas reacciones se han reportado como las más frecuentes y han ocurrido hasta en el 1% de los pacientes.

Interacciones:

- Ericox® 30 no se debe administrar en forma concomitante con otros AINE´s, excepción hecha del ácido acetil-salicílico como terapia anti-agregante y cuyo tratamiento se encuentre bajo el estricto seguimiento y monitoreo clínico.
- Ericox® 30 puede incrementar los niveles y/o los efectos de Warfarina (13% de aumento en la tasa normalizada internacional (INR) del tiempo de protrombina con dosis de 120 mg de Etoricoxib al día), de Litio y de Metotrexate (28% de aumento en la concentración plasmática y 13% de reducción en la depuración renal con dosis de 120 mg de Etoricoxib al día). Dosis de 120 mg al día de Etoricoxib, también pueden aumentar el AUC del componente estrogénico de las combinaciones anticonceptivas hormonales.

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

- Ericox® 30 puede disminuir los niveles y/o los efectos de IECA´s, bloqueadores de los receptores de Angiotensina II y diuréticos.

- Ketoconazol puede incrementar el AUC de Etoricoxib hasta en 43%, cuando se administran los dos medicamentos en forma concomitante. Rifampicina administrada en forma concomitante puede reducir la concentración plasmática de Etoricoxib en 65%.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosificación: Según prescripción médica

- Adultos: 1 tableta al día.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

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

Composición: Cada tableta contiene etoricoxib 30 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Tratamiento de los signos y síntomas de la osteoartritis (OA).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Ulcera péptica activa o hemorragia gastrointestinal (GI) activa.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Pacientes que hayan experimentado broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales, edema angioneurótico, urticaria o reacciones de tipo alérgico después de tomar acido acetil salicílico o AINEs, incluyendo inhibidores de la COX-2 (ciclooxigenasa-2).

Embarazo y lactancia.

Disfunción hepática grave (albumina sérica <25 g/l o puntuación de Child-Pugh >_10).

Aclaramiento de creatinina renal estimado <30 ml/min.

Niños y adolescentes menores de 16 años de edad.

Enfermedad inflamatoria intestinal.

Insuficiencia cardiaca congestiva (NYHA B-IV).

Pacientes con hipertensión cuya presión arterial este constantemente elevada por encima de 140/90 mm de Hg y no haya sido controlada adecuadamente.

Cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular establecidas.

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Efectos gastrointestinales:
En pacientes tratados con etoricoxib, se han producido complicaciones del tracto gastrointestinal superior [perforaciones, ulceras o hemorragias (PUHs)]; algunas de ellas tuvieron resultados mortales.

Se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes con elevado riesgo de desarrollar una complicación gastrointestinal con AINEs; ancianos, pacientes que utilizan cualquier otro AINE o ácido acetil salicílico concomitantemente, o pacientes con antecedentes previos de enfermedad gastrointestinal, como úlcera y hemorragia GI.

Hay un aumento adicional del riesgo de efectos adversos gastrointestinales (ulcera gastroduodenal u otras complicaciones gastrointestinales) cuando etoricoxib se toma concomitantemente con acido acetil salicílico (incluso a dosis

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1
SC 7341 - 1
CO-SC-7341-1

bajas). En estudios clínicos a largo plazo, no se ha demostrado una diferencia significativa en la seguridad gastrointestinal entre los inhibidores selectivos de la COX-2 + acido acetil salicílico frente a AINEs + acido acetil salicílico.

Efectos cardiovasculares:

Los ensayos clínicos sugieren que la clase de fármacos inhibidores selectivos de la COX-2 puede asociarse con un riesgo de acontecimientos trombóticos (principalmente infarto de miocardio (IM) y accidente cerebrovascular), en relación a placebo y a algunos AINEs. Dado que los riesgos cardiovasculares de etoricoxib pueden aumentar con la dosis y la duración del tratamiento, debe utilizarse la dosis diaria eficaz más baja durante el menor tiempo posible. Debe reevaluarse periódicamente la necesidad del paciente de obtener alivio sintomático y la respuesta al tratamiento, especialmente en pacientes con artrosis.

Los pacientes con factores de riesgo significativos para acontecimientos cardiovasculares (p. ej. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes, tabaquismo), solo deben ser tratados con etoricoxib después de una cuidadosa valoración.

Los inhibidores selectivos de la COX-2 no son sustitutos del acido acetil salicílico en la profilaxis de enfermedades cardiovasculares tromboembólicas debido a su falta de efecto antiagregante plaquetario. Por tanto, no deben interrumpirse los tratamientos antiagregantes plaquetarios.

Efectos renales:

Las prostaglandinas renales pueden desempeñar una función compensatoria en el mantenimiento de la perfusión renal. Por eso, en condiciones de perfusión renal comprometida, la administración de etoricoxib puede producir una reducción de la formación de prostaglandinas y, secundariamente, una reducción del flujo sanguíneo renal, y en consecuencia una alteración de la función renal. Los pacientes con mayor riesgo de presentar esta respuesta son los que padecen de antemano alteraciones significativas de la función renal, insuficiencia cardiaca no compensada o cirrosis. En estos pacientes se debe considerar la monitorización de la función renal.

Retención de líquidos, edema e hipertensión:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Como ocurre con otros medicamentos con capacidad conocida para inhibir la síntesis de prostaglandinas, se ha observado retención de líquidos, edema e hipertensión en pacientes tratados con etoricoxib. Todos los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluido etoricoxib, pueden asociarse con insuficiencia cardiaca congestiva de nueva aparición o recurrente.

Debe tenerse cuidado en los pacientes con historia de insuficiencia cardiaca, disfunción ventricular izquierda o hipertensión, y en los que presentan edema preexistente por cualquier otra causa. Si hay evidencia clínica de deterioro en el estado de estos pacientes, se deben tomar las medidas apropiadas, incluso suspender el tratamiento con etoricoxib.

Etoricoxib puede asociarse con hipertensión más frecuente y grave que la asociada a algunos otros AINEs e inhibidores selectivos de la COX-2, especialmente a dosis altas. Por tanto, antes de empezar el tratamiento con etoricoxib debe controlarse la hipertensión y se debe prestar especial atención al control de la presión arterial durante el tratamiento con etoricoxib. Se debe vigilar la presión arterial durante las dos semanas después de iniciar el tratamiento y después periódicamente. Si la presión arterial aumenta significativamente, deben considerarse un tratamiento alternativo.

Efectos hepáticos:

Se han comunicado elevaciones de la alanino aminotransferasa (ALT) y/o la aspartato aminotransferasa (AST) (aproximadamente tres o más veces el límite superior de la normalidad) en aproximadamente el 1 % de los pacientes en ensayos clínicos tratados hasta durante un año con etoricoxib 30, 60 y 90 mg al día.

Cualquier paciente con síntomas y/o signos que sugieran disfunción hepática, o del que se haya obtenido una prueba funcional hepática anómala, debe ser vigilado. Si aparecen signos de insuficiencia hepática, o si se detectan pruebas funcionales hepáticas anómalas persistentes (tres veces el límite superior de la normalidad), se debe interrumpir el tratamiento con etortcoxib.

General:

Si durante el tratamiento, los pacientes empeoran en cualquiera de las funciones del organismo descritas anteriormente, se deben tomar las medidas apropiadas y se debería considerar la interrupción del tratamiento con etoricoxib. Debe

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

mantenerse la adecuada supervisión médica cuando etoricoxib se utiliza en ancianos y en pacientes con disfunción renal, hepática o cardiaca.

Se debe tener precaución cuando se inicie e1 tratamiento con etoricoxib en pacientes con deshidratación. Es aconsejable rehidratar a los pacientes antes de empezar el tratamiento con etoricoxib.

Se han comunicado muy raramente reacciones cutáneas graves, algunas de ellas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica toxica en asociación con el uso de AINEs y algunos inhibidores selectivos de la COX-2, durante el seguimiento postcomercialización. Parece ser que los pacientes tienen más riesgo de sufrir estos acontecimientos al inicio del tratamiento, con la aparición del acontecimiento produciéndose a lo largo del primer mes de tratamiento, en la mayoría de los casos. Se han comunicado reacciones de hipersensibilidad graves (como anafilaxia y angioedema) en pacientes recibiendo etoricoxib. Se ha asociado a algunos inhibidores selectivos de la COX-2 con un mayor riesgo de reacciones cutáneas en pacientes con antecedentes de alergia a cualquier fármaco. Etoricoxib debe dejar de administrarse a la primera aparición de erupción cutánea, lesiones en las mucosas o cualquier signo de hipersensibilidad.

Etoricoxib puede enmascarar la fiebre y otros signos de inflamación.

Se debe tener precaución cuando se administra concomitantemente etoricoxib con warfarina u otros anticoagulantes orales.

No se recomienda el uso de etoricoxib, como el de cualquier especialidad farmacéutica con capacidad conocida para inhibir la ciclooxigenasa/síntesis de prostaglandina, en mujeres que intenten concebir.

Embarazo y lactancia

Embarazo:

No se recomienda el uso de etoricoxib, ni de cualquier fármaco con capacidad conocida para inhibir la COX-2, en mujeres que intenten concebir.

No se dispone de datos clínicos sobre embarazos expuestos a etoricoxib. Los estudios en animales han demostrado toxicidad sobre la reproducción. Se desconocen los riesgos potenciales en humanos durante el embarazo. Etoricoxib,

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

al igual que otras especialidades farmacéuticas que inhiben la síntesis de prostaglandinas, puede causar inercia uterina y cierre prematuro del conducto arterioso durante el último trimestre. Etoricoxib está contraindicado en e1 embarazo. Si una mujer se queda embarazada durante el tratamiento, se debe interrumpir e1 tratamiento con etoricoxib.

Se desconoce si etoricoxib se excreta por la leche humana. Etoricoxib se excreta en la leche de ratas lactantes. No se recomienda el uso de etoricoxib durante la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinas:

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinas. Sin embargo, los pacientes que presenten mareo, vértigo o somnolencia mientras toman etoricoxib deben evitar la conducción de vehículos y el manejo de maquinaria.

Reacciones adversas

La seguridad de etoricoxib fue evaluada en ensayos clínicos en 7.152 individuos, incluyendo 4.614 pacientes con artrosis, artritis reumatoide, lumbago crónico o espondiloartritis anquilosante (aproximadamente 600 pacientes con artrosis o artritis reumatoide fueron tratados durante un año o más).

- **En estudios clínicos, el perfil de reacciones adversas fue similar en pacientes con artrosis o artritis reumatoide tratados con etoricoxib durante 1 año o más.**

- **En un estudio clínico de artritis gotosa aguda, se administro a los pacientes etoricoxib 120 mg una vez al día durante ocho días. El perfil de acontecimientos adversos en este estudio fue similar en términos generales at comunicado en los estudios combinados de artrosis, AR y lumbago crónico.**

- **En un programa de seguridad cardiovascular de los dates agrupados de tres ensayos controlados con un comparador activo, 17.412 pacientes con artrosis o artritis reumatoide recibieron tratamiento con etoricoxib (60 mg o 90 mg) durante un periodo medio de aproximadamente 18 meses. Los datos de seguridad y los detalles de este programa se presentan en la sección 5. 1.**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

- **En estudios clínicos realizados en pacientes tratados con 30 mg, 60 mg o 90 mg de etoricoxib durante un periodo de hasta 12 semanas, en los estudios del Programa MEDAL o en la experiencia tras la comercialización, se comunicaron las siguientes reacciones adversas, con una incidencia mayor que placebo en pacientes con artrosis, artritis reumatoide, lumbago crónico o espondiloartritis anquilosante:**

[Muy frecuentes (>1/10) Frecuentes (>1/100 a <1/10) Poco frecuentes (>1/1. 000 a <1/100) Raras (>1/10. 000 a <1/1. 000) Muy raras (<1/10.000) frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)]

Infecciones e infestaciones:
Poco frecuentes. Gastroenteritis, infección de vías respiratorias altas, infección urinaria.

Trastornos del sistema inmunológico:
Muy raras: reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema, reacciones anafilácticas/anafilactoides, incluyendo shock.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición.
Frecuentes: edema/retención de líquidos.
Poco frecuentes: Aumento o descenso del apetito, aumento de peso.

Trastorno psiquiátricos:
Poco frecuentes. Ansiedad, depresión, disminución de la agudeza mental.
Muy raras: confusión, alucinaciones.

Trastornos del sistema nervioso:
Frecuentes. Mareos, cefalea.
Poco frecuentes. Disgeusia, insomnio, parestesia/hipoestesia, somnolencia.

Trastornos oculares:
Poco frecuentes: visión borrosa, conjuntivitis.

Trastornos del oído y del laberinto:
Poco frecuentes.- tinnitus, vértigo.

Trastornos cardiacos:
Frecuentes: Palpitaciones.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Poco frecuentes: fibrilación atrial, insuficiencia cardiaca congestiva, cambios no específicos del ECG, infarto de miocardio

Trastornos vasculares:
Frecuentes: Hipertensión.
Poco frecuentes: Rubefacción, accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:
Poco frecuentes: tos, disnea, epistaxis.
Muy raras: broncoespasmo.

Trastornos gastrointestinales:
Frecuentes: trastornos gastrointestinales (p. ej., dolor abdominal, flatulencia, pirosis), diarrea, dispepsia, molestias epigástricas, nauseas.
Poco frecuentes: distensión abdominal, reflujo acido, cambio en el patrón del movimiento intestinal, estreñimiento, boca seca, ulcera gastroduodenal, síndrome de colon irritable, esofagitis, ulcera bucal, vomito, gastritis.
Muy raras. Úlceras pépticas incluyendo perforación y hemorragia gastrointestinal (principalmente en ancianos).

Transtornos hepatobiliares:
Muy raras: hepatitis

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
Frecuentes: Equimosis.
Poco frecuentes: Edema facial, prurito, erupción.
Muy raras. Urticaria, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica toxica.

Trastornos musculo esqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos:
Poco frecuentes: Calambre/espasmo muscular, artromialgias/rigidez musculoesquelética.

Trastornos renales y urinarios:
Poco frecuentes-. proteinuria.
Muy raras.- insuficiencia renal, incluyendo fallo renal, normalmente reversible después de la interrupción del tratamiento

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:
Frecuentes: astenia/fatiga, síndrome seudogripal.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Poco frecuentes: dolor torácico.

Exploraciones complementarias:
Frecuentes: aumento de ALT, aumento de AST.
Poco Frecuentes:aumento del nitrógeno ureico en sangre, aumento de la creatina fosfoquinasa, descenso del hematocrito, disminución de la hemoglobina, hiperpotasemia, disminución de leucocitos, disminución de plaquetas, aumento de la creatinina sérica, aumento del acido úrico.
Raras: disminución del sodio en sangre.

Se han comunicado las siguientes reacciones adversas graves asociadas con el uso de AINEs y no pueden ser excluidas para etoricoxib: nefrotoxicidad incluyendo nefritis intersticial y síndrome nefrótico; hepatotoxicidad incluyendo insuficiencia hepática, ictericia y pancreatitis.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

- **Interacciones farmacodinámicas:**

Anticoagulantes orales:

En sujetos estabilizados con un tratamiento crónico con warfarina, la administración de 120 mg diarios de etoricoxib se asocio a un aumento aproximado del 13% del índice de tiempo de protrombina INR (International Normalised Ratio). Por consiguiente, en los pacientes tratados con anticoagulantes orales debe monitorizarse minuciosamente el tiempo de protrombina INR, especialmente en los primeros días tras el inicio de tratamiento con etoricoxib o tras el cambio de dosis de etoricoxib.

Diuréticos, inhibidores de la ECA y antagonistas de la angiotensina II:

Los AINEs pueden reducir el efecto de los diuréticos y de otros fármacos antihipertensivos. En algunos pacientes con función renal comprometida (p. ej., pacientes deshidratados o pacientes ancianos con la función renal comprometida), la administración conjunta de un inhibidor de la ECA o un antagonista de los receptores de la angiotensina II y agentes que inhiben la ciclooxigenasa puede dar lugar a un mayor deterioro de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, que es generalmente reversible. Estas interacciones se deben considerar en pacientes que toman etoricoxib concomitantemente con inhibidores de la ECA o antagonistas de los

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

receptores de la angiotensina II. Por tanto, la combinación debe administrarse con precaución, especialmente en ancianos. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y debe considerarse la vigilancia de la función renal después de iniciar el tratamiento concomitante, y, en lo sucesivo, periódicamente.

Acido acetil salicílico:

En un estudio en sujetos sanos, en el estado estacionario, etoricoxib 120 mg una vez al día no tuvo efecto sobre la actividad antiplaquetaria del acido acetil salicílico (81 mg una vez at día). Etoricoxib puede utilizarse concomitantemente con Acido acetil salicílico a las dosis utilizadas para la profilaxis cardiovascular (dosis baja de acido acetil salicílico). Sin embargo, la administración concomitante de dosis bajas de acido acetil salicílico con etoricoxib puede dar lugar a un mayor número de ulceras gastrointestinales u otras complicaciones en comparación con el uso de etoricoxib solo. No se recomienda la administración concomitante de etoricoxib con dosis de acido acetil salicílico *superiores* a las de la profilaxis cardiovascular o con otros AINEs.

Ciclosporina y tacrolinius:

Aunque esta interacción no se ha estudiado con etoricoxib, la administración conjunta de ciclosporina o tacrolimus con cualquier AINE puede aumentar el efecto nefrotóxico de ciclosporina o tacrolimus. Debe monitorizarse la función renal cuando etoricoxib y cualquiera de estos fármacos se usan en combinación.

- **Interacciones Farmacocinéticas**

El efecto de etoricoxib sobre la farmacocinética de otros fármacos:

Litio: Los AINEs disminuyen la excreción renal de litio y por tanto aumentan los niveles plasmáticos de litio. Puede ser necesario vigilar estrechamente el litio sanguíneo y ajustar la dosis de litio mientras se esté tomando la combinación y cuando se interrumpa el AINE.

Metotrexate: Dos estudios investigaron los efectos de etoricoxib 60, 90 o 120 mg, administrado una vez al día durante siete días en pacientes que recibían dosis de metotrexato de 7,5 a 20 mg una vez a la semana para la artritis reumatoide. Etoricoxib a 60 y 90 mg no tuvo efecto sobre las concentraciones plasmáticas de metotrexato o el aclaramiento renal. En un estudio, etoricoxib 120 mg no tuvo

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

efecto, pero en e1 otro estudio, etoricoxib 120 mg aumento las concentraciones plasmáticas de metotrexato en un 28% y redujo el aclaramiento renal de metotrexato en un 13%. Se recomienda monitorizar adecuadamente la toxicidad relacionada con metotrexato cuando se administra concomitantemente etoricoxib y metotrexato.

Anticonceptivos orales: Etoricoxib 60 mg administrado concomitantemente con un anticonceptivo oral que contenía 35 microgramos de etinilestradiol (EE) y 0,5 a 1 mg de noretisterona durante 21 días aumento el AUC_{0-24h} del estado estacionario del EE en un 3 7%. Etoricoxib 120 mg administrado con el mismo anticonceptivo oral, concomitantemente o separados por un intervalo de 12 horas, aumento el AUC_{0-24h} del estado estacionario del EE del 50 al 60%. Debe considerase este aumento en la concentración de EE cuando se elija un anticonceptivo oral para utilizar con etoricoxib. Un aumento en la exposición de EE puede incrementar la incidencia de acontecimientos adversos asociados a anticonceptivos orales (p. ej., acontecimientos tromboembólicos venosos en mujeres de riesgo).

Terapia hormonal sustitutiva (THS): La administración de etoricoxib 120 mg con terapia hormonal sustitutiva que contenía estrógenos conjugados (0,625 mg de Premarin) durante 28 días, aumento el AUC_{0-24h}, medio del estado estacionario de la estrona (41%), equilina (76%) y l 7-B-estradio1 (22%) no conjugados. No se ha estudiado el efecto de las dosis crónicas recomendadas de etoricoxib (30, 60 y 90 mg). Los efectos de etoricoxib 120 mg sobre la exposición (AUC_{0-24h}) a estos componentes estrogenicos de Premarin fue menos de la mitad de la observada cuando Premarin se administro solo, y la dosis se aumento de 0,625 a 1,25 mg. Se desconoce el significado clínico de estos aumentos y no se estudiaron dosis superiores de Premarin en combinación con etoricoxib. Se deben tener en consideración estos aumentos de la concentración estrogénica al elegir terapia hormonal post-menopáusica para usar con etoricoxib, porque el aumento en la exposición estrogénica podría aumentar el riesgo de acontecimientos adversos asociados a la terapia hormonal sustitutiva.

Prednisona/prednisolona: En estudios de interacción farmacológica, etoricoxib no tuvo efectos clínicamente importantes en la farmacocinética de prednisona/prednisolona.

Digoxina: Etoricoxib 120 mg administrado una vez al día durante 10 días a voluntarios sanos no altero el AUC_{0-24h}, plasmático del estado estacionario o la eliminación renal de digoxina. Hubo un aumento en la C_{max}, de digoxina

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

(aproximadamente del 33%). Este aumento no es generalmente importante para la mayoría de los pacientes. Sin embargo, los pacientes con un alto riesgo de presentar toxicidad por digoxina deben ser monitorizados cuando se administren concomitantemente etoricoxib y digoxina.

Efecto de etoricoxib sobre fármacos metabolizados por sulfotransferasas:

Etoricoxib es un inhibidor de la actividad de la sulfotransferasa humana, particularmente la SULT1E1, y se ha demostrado que aumenta las concentraciones séricas de etinilestradiol. Mientras que el conocimiento sobre los efectos de múltiples sulfotransferasas es actualmente limitado, y las consecuencias clínicas para muchos fármacos todavía están siendo investigadas, puede ser prudente tener precaución cuando se administre etoricoxib concomitantemente con otros fármacos que sean metabolizados principalmente por sulfotransferasas humanas (p. ej., salbutamol oral y minoxidil).

Efecto de etoricoxib sobre fármacos metabolizados por isoenzimas del CYP:

Según los estudios *in* v//ro, no cabe esperar que etoricoxib inhiba los citocromos P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A4. En un estudio en sujetos sanos, la administración diaria de etoricoxib 120 mg no altero la actividad del CYP3A4 hepático, determinada por la prueba del aliento con eritromicina.

Efectos de otros fármacos sobre la farmacocinética de etoricoxib:

La vía principal del metabolismo de etoricoxib es dependiente de las enzimas CYP. El CYP3A4 parece contribuir al metabolismo de etoricoxib *in vivo.* Los estudios *in vitro* indican que el CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 y CYP2C19 también pueden catalizar la principal vía metabólica, pero, cuantitativamente, sus funciones no se han estudiado *in vivo*.

Ketoconazol: Ketoconazol, un inhibidor potente del CYP3A4, administrado a voluntarios sanos, a dosis de 400 mg una vez at día durante 11 días, no tuvo ningún efecto clínicamente importante en la farmacocinética de la dosis única de 60 mg de etoricoxib (aumento del AUC del 43%).

Rifampicina: La administración conjunta de etoricoxib con rifampicina, un inductor potente de las enzimas del CYP, produjo una disminución del 65% en las concentraciones plasmáticas de etoricoxib. Esta interacción podría producir la reaparición de los síntomas cuando etoricoxib se administra conjuntamente con

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

rifampicina. Mientras que esta información podría sugerir un aumento de la dosis, no se han estudiado dosis de etoricoxib superiores a las mencionadas para cada indicación en combinación con rifampicina, y por tanto no se recomiendan.

Antiácidos: Los antiácidos no afectan a la farmacocinética de etoricoxib de forma clínicamente relevante.

Dosificación y Grupo Etario:

Etoricoxib se administra por vía oral y puede tomarse con o sin alimentos. La aparición del efecto del medicamento puede ser más rápida si etoricoxib se administra sin alimentos. Esto se debe tener en cuenta cuando se necesita un alivio sintomático rápido.

Dado que los riesgos cardiovasculares de etoricoxib pueden incrementarse con la dosis y duración del tratamiento, debe utilizarse la dosis diaria eficaz más baja durante el menor tiempo posible. Debe reevaluarse periódicamente la necesidad de alivio sintomático y la respuesta al tratamiento del paciente, especialmente en pacientes con artrosis.

Artrosis:
La dosis recomendada es de 30 mg una vez al día. En algunos pacientes con insuficiente alivio de los síntomas, incrementar la dosis a 60 mg una vez al día puede aumentar la eficacia. En ausencia de un aumento en el beneficio terapéutico, deben considerarse otras opciones terapéuticas.

Artritis reumatoide:
La dosis recomendada es de 90 mg una vez al día.

Artritis gotosa aguda:
La dosis recomendada es de 120 mg una vez al día. Etoricoxib 120 mg solo debe utilizarse durante el periodo sintomático agudo. En ensayos clínicos de artritis gotosa aguda, se administro etoricoxib durante 8 días.

Espondiloartritis anquilosante:
La dosis recomendada es de 90 mg una vez al día.

Dosis mayores a las recomendadas para cada indicación no han demostrado eficacia adicional o no han sido estudiadas. Por tanto:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1
SC 7341 - 1
CO-SC-7341-1

La dosis para artrosis no debe superar los 60 mg al día.
La dosis para artritis reumatoide y para espondiloartritis anquilosante no debe superar los 90 mg al día.
La dosis para gota aguda no debe superar los 120 mg al día, limitada a un máximo de 8 días de tratamiento.

Ancianos:
No es necesario realizar ajuste de dosis en pacientes ancianos. Como ocurre con otros fármacos, se debe tener precaución en pacientes ancianos.

Insuficiencia hepática:
Independientemente de la indicación, en pacientes con disfunción hepática leve (puntuación 5-6 en la clasificación de Child-Pugh), no debe superarse la dosis de 60 mg una vez al día. En pacientes con disfunción hepática moderada (puntuación 7-9 en la clasificación de Child-Pugh), independientemente de la indicación, no debe superarse la dosis de 60 mg cada dos días, también puede considerarse la administración de 30 mg una vez al día.

La experiencia clínica es limitada principalmente en pacientes con disfunción hepática moderada y se recomienda precaución. No hay experiencia clínica en pacientes con disfunción hepática grave (puntuación >10 en la clasificación de Child-Pugh); por tanto, su uso está contraindicado en estos pacientes.

Insuficiencia renal:
No es necesario realizar ajuste de dosis en los pacientes con aclaramiento de creatinina de > 30 ml/min. El uso de etoricoxib está contraindicado en pacientes con aclaramiento de creatinina <30 ml/min.

Pacientes pediátricos:
Etoricoxib está contraindicado en niños adolescentes menores de 16 años de edad.

Norma farmacológica 5.2.0.0.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 Nº 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

3.1.2.2. ELOVENT® TWISTHALER® INHALADOR DE POLVO SECO 200 µg ELOVENT® TWISTHALER® INHALADOR DE POLVO SECO 400 µg

Expediente : 20073296
Radicado : 2014018806/2014086789
Fecha : 2014/07/16
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición:

Cada inhalación contiene furoato de mometasona 200 µg
Cada inhalación contiene furoato de mometasona 400 µg

Forma farmacéutica: Polvo para inhalación oral

Indicaciones: Adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores

Tratamiento regular para controlar el asma persistente.

El furoato de mometasona DPI está indicado como terapia profiláctica en el manejo de pacientes asmáticos de todas las severidades, incluyendo a aquellos que han sido dependientes de corticosteroides inhalados o administrados sistémicamente, y pacientes no dependientes de corticosteroides controlados inadecuadamente con otros regímenes farmacológicos.

Tratamiento sintomático del EPOC moderado a severo.

Contraindicaciones: Pacientes con hipersensibilidad conocida al furoato de mometasona o a las proteínas lácteas, que están contenidas en el excipiente lactosa.

Precauciones y advertencias:

No debe usarse en mujeres embarazadas o lactantes, a menos que el beneficio potencial justifique el riesgo potencial para la madre, el feto o el lactante. Los bebés nacidos de madres que recibieron conticosteroides durante el embarazo se deben observar cuidadosamente en busca de signos de hipoadrenalismo.

Utilizar el furoato de mometasona DPI con precaución, si es que se utiliza, en pacientes con tuberculosis activa o quiescente, con infecciones del tracto respiratorio, o en

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

infecciones fúngicas, bacterianas o virales sistémicas no tratadas o herpes simple ocular

Reacciones adversas:

Experiencia de Estudios Clínicos

Adultos

Los efectos indeseables más comunes reportados en estudios clínicos controlados con placebo fueron candidiasis oral, faringitis, y dolor de cabeza. La candidiasis oral ocurrió en el 6% de los pacientes tratados con furoato de mometasona DPI 200 microgramos dos veces al día, y el 2% y 4 % de los pacientes tratados con 200 microgramos y 400 microgramos una vez al día, respectivamente. La incidencia en pacientes tratados con placebo fue del 1 %.

En comparación, entre los pacientes con asma severa tratados con corticosteroides orales que recibieron furoato de mometasona DPI 400 microgramos dos veces al día durante 12 semanas, la candidiasis oral se reportó por el 20% de los pacientes (vs. 9% con placebo), y disfonía por el 7% de los pacientes (vs. 0% con placebo). Estos efectos se consideraron como relacionados con el tratamiento.

La faringitis relacionada con el tratamiento se reportó por el 4% de los pacientes tratados con furoato de mometasona DPI 200 microgramos dos veces al día. En pacientes tratados una vez al día, la incidencia fue del 3% al 7% en la dosis de 200 microgramos y 3% en la dosis de 400 microgramos, vs. 4% en pacientes tratados con placebo.

El dolor de cabeza relacionado se reportó por el 3% al 7% de los pacientes en los grupos de tratamiento activo y en el 5% de los pacientes tratados con placebo.

Se han reportado casos raros de glaucoma, aumento de la presión intraocular y cataratas.

No existe sugerencia de un riesgo aumentado para los efectos indeseables en adolescentes o pacientes de 65 años de edad o mayores.

Pueden ocurrir efectos sistémicos de los corticosteroides inhalados, particularmente cuando son prescritos en dosis altas durante períodos prolongados.

Experiencia Poscomercialización

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Se han presentado reportes de reacciones de hipersensibilidad incluyendo erupción cutánea, prurito, angioedema y reacción anafiláctica. Se ha reportado el empeoramiento del asma, el cual puede incluir tos, disnea, sibilancia y broncoespasmo.

Dosificación y grupo etario:

General: Para uso en pacientes de 12 años de edad y mayores.

Dosis: Adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores (incluyendo pacientes geriátricos)

Las recomendaciones de dosificación se basan en la severidad del asma

Pacientes con asma persistente leve a moderada: La dosis de inicio recomendada para la mayoría de estos pacientes es de 400 microgramos una vez al día. Los datos sugieren que un mejor control del asma se logra si una dosis una vez al día se administra en la noche. Algunos pacientes se pueden controlar de forma más adecuada en los 400 microgramos diarios, administrados en dos dosis divididas (200 microgramos dos veces al día).

La dosis de Elovent® Twisthaler® se debe individualizar y titular a la dosis más baja en la cual se mantiene un control efectivo del asma. La reducción de la dosis a 200 microgramos una vez al día administrada en la noche puede ser una dosis de mantenimiento efectiva para algunos pacientes.

Pacientes con asma severa: La dosis de inicio recomendada es de 400 microgramos dos veces al día, la cual es la dosis máxima recomendada. Cuando se controlan los síntomas, titular Elovent® Twisthaler® a la dosis efectiva más baja.

Pacientes con EPOC moderado a severo: La dosis recomendada es 400 mcg dos veces al día.
Interacciones:

La coadministración de furoato de mometasona inhalado con ketoconazol, un inhibidor potente de la enzima CYP3A4, causa un aumento en la concentración plasmática del furoato de mometasona.
Vía de administración: Oral

Condición de venta: Con fórmula facultativa.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2014005432 generado por concepto emitido mediante Acta No. 07 de 2014, numeral 3.1.2.1., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

-Evaluación farmacológica:

- Aprobación de las indicaciones
- Aprobación de las contraindicaciones, precauciones, advertencias y dosificación
- Aprobación de la información para prescribir versión 12-2012.
- Aprobación del inserto versión 12-2012

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 07 de 2014, numeral 3.1.2.1., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Indicaciones: Adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores

Tratamiento regular para controlar el asma persistente.

El furoato de mometasona DPI está indicado como terapia profiláctica en el manejo de pacientes asmáticos de todas las severidades, incluyendo a aquellos que han sido dependientes de corticosteroides inhalados o administrados sistémicamente, y pacientes no dependientes de corticosteroides controlados inadecuadamente con otros regímenes farmacológicos.

Tratamiento sintomático del EPOC moderado a severo.

Contraindicaciones: Pacientes con hipersensibilidad conocida al furoato de mometasona o a las proteínas lácteas, que están contenidas en el excipiente lactosa.

Precauciones y advertencias:

No debe usarse en mujeres embarazadas o lactantes, a menos que el beneficio potencial justifique el riesgo potencial para la madre, el feto o el lactante. Los bebés nacidos de madres que recibieron conticosteroides durante el embarazo se deben observar cuidadosamente en busca de signos de hipoadrenalismo.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Utilizar el furoato de mometasona DPI con precaución, si es que se utiliza, en pacientes con tuberculosis activa o quiescente, con infecciones del tracto respiratorio, o en infecciones fúngicas, bacterianas o virales sistémicas no tratadas o herpes simple ocular

Reacciones adversas:

Experiencia de Estudios Clínicos

Adultos

Los efectos indeseables más comunes reportados en estudios clínicos controlados con placebo fueron candidiasis oral, faringitis, y dolor de cabeza. La candidiasis oral ocurrió en el 6% de los pacientes tratados con furoato de mometasona DPI 200 microgramos dos veces al día, y el 2% y 4 % de los pacientes tratados con 200 microgramos y 400 microgramos una vez al día, respectivamente. La incidencia en pacientes tratados con placebo fue del 1 %.

En comparación, entre los pacientes con asma severa tratados con corticosteroides orales que recibieron furoato de mometasona DPI 400 microgramos dos veces al día durante 12 semanas, la candidiasis oral se reportó por el 20% de los pacientes (vs. 9% con placebo), y disfonía por el 7% de los pacientes (vs. 0% con placebo). Estos efectos se consideraron como relacionados con el tratamiento.

La faringitis relacionada con el tratamiento se reportó por el 4% de los pacientes tratados con furoato de mometasona DPI 200 microgramos dos veces al día. En pacientes tratados una vez al día, la incidencia fue del 3% al 7% en la dosis de 200 microgramos y 3% en la dosis de 400 microgramos, vs. 4% en pacientes tratados con placebo.

El dolor de cabeza relacionado se reportó por el 3% al 7% de los pacientes en los grupos de tratamiento activo y en el 5% de los pacientes tratados con placebo.

Se han reportado casos raros de glaucoma, aumento de la presión intraocular y cataratas.

No existe sugerencia de un riesgo aumentado para los efectos indeseables en adolescentes o pacientes de 65 años de edad o mayores.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Pueden ocurrir efectos sistémicos de los corticosteroides inhalados, particularmente cuando son prescritos en dosis altas durante períodos prolongados.

Experiencia Poscomercialización

Se han presentado reportes de reacciones de hipersensibilidad incluyendo erupción cutánea, prurito, angioedema y reacción anafiláctica. Se ha reportado el empeoramiento del asma, el cual puede incluir tos, disnea, sibilancia y broncoespasmo.

Dosificación y grupo etario:

General: Para uso en pacientes de 12 años de edad y mayores.

Dosis: Adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores (incluyendo pacientes geriátricos)

Las recomendaciones de dosificación se basan en la severidad del asma

Pacientes con asma persistente leve a moderada: La dosis de inicio recomendada para la mayoría de estos pacientes es de 400 microgramos una vez al día. Los datos sugieren que un mejor control del asma se logra si una dosis una vez al día se administra en la noche. Algunos pacientes se pueden controlar de forma más adecuada en los 400 microgramos diarios, administrados en dos dosis divididas (200 microgramos dos veces al día).

La dosis de Elovent® Twisthaler® se debe individualizar y titular a la dosis más baja en la cual se mantiene un control efectivo del asma. La reducción de la dosis a 200 microgramos una vez al día administrada en la noche puede ser una dosis de mantenimiento efectiva para algunos pacientes.

Pacientes con asma severa: La dosis de inicio recomendada es de 400 microgramos dos veces al día, la cual es la dosis máxima recomendada. Cuando se controlan los síntomas, titular Elovent® Twisthaler® a la dosis efectiva más baja.

Pacientes con EPOC moderado a severo: La dosis recomendada es 400 µg dos veces al día.
Interacciones:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

La coadministración de furoato de mometasona inhalado con ketoconazol, un inhibidor potente de la enzima CYP3A4, causa un aumento en la concentración plasmática del furoato de mometasona.

Vía de administración: Oral

Condición de venta: Con fórmula facultativa

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir versión 12-2012 y el inserto versión 12-2012, para el producto de la referencia.

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Programas Especiales - Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución Nº 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.1.2.3. FLEET® ENEMA

Expediente : 20080128
Radicado : 2014091082
Fecha : 2014/07/24
Interesado : Quideca S.A.
Fabricante : C.B. FLEET Company. Inc.

Composición: Cada 100 mL contienen Fosfato de sodio monobásico 16 gramos, Fosfato de sodio dibásico 6 gramos

Forma farmacéutica: Solución Enema

Indicaciones: Evacuante intestinal

Contraindicaciones: No debe usarse en caso de presentar náuseas, vómito, dolor abdominal o síntomas de apendicitis. Deberá evitarse el uso en pacientes con megacolon congénito y en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva. Así mismo, deberá evitarse en pacientes con oclusión intestinal o apendicitis.

Precauciones: Síntomas de apendicitis, estados dolorosos e inflamatorios del aparato digestivo. No usar en caso de presentar estados inflamatorios del aparato digestivo u otros síntomas de problemas digestivos sin consultar al médico. Evítese la

prolongada retención del enema, especialmente en pacientes con afección al colon. Los pacientes que estén recibiendo diuréticos, bloqueadores de canales de calcio u otros medicamentos que pueden alterar los niveles de los electrolitos séricos, deberían ser estrechamente vigilados cuando se les aplique el enema.

Advertencias: El uso frecuente y prolongado de lavados intestinales puede causar hábito. No deben usarse en forma repetida en pacientes ancianos o gravemente enfermos, por riesgo de alteraciones hidroelectrolíticas desencadenadas por la absorción de algunos componentes salinos.

Reacciones adversas: El tratamiento con Fleet® enema ocasionalmente puede producir las siguientes reacciones secundarias y adversas.

Alteraciones gastrointestinales:

Muy común: distensión abdominal.
Común: náuseas, vómito, dolor abdominal.
Raro: diarrea, irritación rectal.

Alteraciones dermatológicas y del tejido subcutáneo:

Raro: urticaria, prurito.
Muy raro: ampollas, comezón.

Alteraciones del sistema nervioso:

Muy raro: escalofríos.

Alteraciones en pruebas de laboratorio:

Raro: elevación de las concentraciones séricas de sodio (en forma aguda causando deshidratación).
Muy raro: elevación de fosfatos en sangre (pudiendo producir hipocalcemia y acidosis).
Muy común (= 10%), común (= 1% - < 10%), poco común (= 0.1% - < 1%), raro (= 0.01% - < 0.1%), muy raro (< 0.01%).
Clasificación de reacciones secundarias y adversas de acuerdo con su frecuencia según la OMS.

Dosificación y Grupo Etario: Adultos (mayores de 12 años): Dosis única: el contenido del envase de 133 mL libera una dosis de 118 mL

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Vía de Administración: Rectal

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

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

Composición: Cada 100 mL contienen Fosfato de sodio monobásico 16 gramos, Fosfato de sodio dibásico 6 gramos.

Forma farmacéutica: Solución Enema.

Indicaciones: Evacuante intestinal.

Contraindicaciones: No debe usarse en caso de presentar náuseas, vómito, dolor abdominal o síntomas de apendicitis. Deberá evitarse el uso en pacientes con megacolon congénito y en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva. Así mismo, deberá evitarse en pacientes con oclusión intestinal o apendicitis.

Precauciones: Síntomas de apendicitis, estados dolorosos e inflamatorios del aparato digestivo. No usar en caso de presentar estados inflamatorios del aparato digestivo u otros síntomas de problemas digestivos sin consultar al médico. Evítese la prolongada retención del enema, especialmente en pacientes con afección al colon. Los pacientes que estén recibiendo diuréticos, bloqueadores de canales de calcio u otros medicamentos que pueden alterar los niveles de los electrolitos séricos, deberían ser estrechamente vigilados cuando se les aplique el enema.

Advertencias: El uso frecuente y prolongado de lavados intestinales puede causar hábito. No deben usarse en forma repetida en pacientes ancianos o gravemente enfermos, por riesgo de alteraciones hidroelectrolíticas desencadenadas por la absorción de algunos componentes salinos.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Reacciones adversas: El tratamiento con Fleet® enema ocasionalmente puede producir las siguientes reacciones secundarias y adversas.

Alteraciones gastrointestinales:

Muy común: distensión abdominal.
Común: náuseas, vómito, dolor abdominal.
Raro: diarrea, irritación rectal.

Alteraciones dermatológicas y del tejido subcutáneo:

Raro: urticaria, prurito.
Muy raro: ampollas, comezón.

Alteraciones del sistema nervioso:

Muy raro: escalofríos.

Alteraciones en pruebas de laboratorio:

Raro: elevación de las concentraciones séricas de sodio (en forma aguda causando deshidratación).
Muy raro: elevación de fosfatos en sangre (pudiendo producir hipocalcemia y acidosis).
Muy común (= 10%), común (= 1% - < 10%), poco común (= 0.1% - < 1%), raro (= 0.01% - < 0.1%), muy raro (< 0.01%).
Clasificación de reacciones secundarias y adversas de acuerdo con su frecuencia según la OMS.

Dosificación y Grupo Etario: Adultos (mayores de 12 años): Dosis única: el contenido del envase de 133 mL libera una dosis de 118 mL

Vía de Administración: Rectal

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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 Nº 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

3.1.3. PRODUCTO BIOLÓGICO

3.1.3.1. ALBUREX® 20/50 mL
ALBUREX® 25/50 mL
ALBUREX® 25/100 mL
ALBUREX® 20/100 mL

Expediente : 19947668/19947670/19947671/19947673
Radicado : 2014082836
Fecha : 2014/07/09
Fabricante : CSL Berhing A.G.
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Composición:

Cada L contiene proteína plasmática con al menos un 96% de albúmina humana 200 g

Cada L de solución contiene albumina humana al 25%(solución con 250 g de proteína plasmática, con al menos un 96% de albumina humana 250 g

Cada L contiene albumina humana al 25%(solución con 250 g de proteína plasmática respectivamente, con al menos un 96% de albumina humana).

Cada L contiene albumina humana 200 g (solución con 200g de proteína plasmática, con al menos un 96% de albumina humana).

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

- Alburex 20/50 mL

Sustitución de hipoproteinemia, particularmente en hipoalbúmina. pérdidas abundante de plasma o sangre , quemaduras graves, nefrosis, terapia en atróficos y distróficos.

- Alburex 25/50 mL- Alburex 25/100 mL- Alburex 20/100 mL

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

La restauración y mantenimiento del volumen de sangre circulante cuando se ha demostrado deficiencia de volumen y el uso de un coloide es apropiado.

Contraindicaciones:

- Alburex 20/50 mL

Hipervolemia, insuficiencia renal, intolerancia a las proteínas, resuspensión de paquetes de células rojas. Debe manipularse el medicamento asépticamente y no debe utilizarse después de 4 horas de haberse puncionado para su administración y desecharse cualquier remanente que quede del frasco. En perfusiones debe hacerse lentamente, a una velocidad no mayor de 3 ml por minuto (aproximadamente 50 gotas minuto).

- Alburex 25/50 mL- Alburex 25/100 mL- Alburex 20/100 mL

Hipersensibilidad a las preparaciones de albúmina o algunos de los excipientes.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la Evaluación Farmacológica para renovación de los Registros Sanitarios para los productos de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información presentada permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio del producto.

3.1.3.2. OCTOFACTOR®

Expediente : 20079897
Radicado : 2014088559
Fecha : 2014/07/18
Interesado : Valentech Pharma Colombia S.A.S.
Fabricante : Zao Generium

Composición: Cada vial de medicamento contiene BDD-rFVIII, moroctocog alfa 250 UI, 500 UI, 1000 UI, 2000 UI

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Presentaciones comerciales: Liofilizado para solución para inyección intravenosa de 250 UI, 500 UI, 1000 UI o 2,000 UI en viales de vidrio cerrados con tapones de goma y prensadas con aluminio y plástico con tapas de seguridad.

5 ml de disolvente (solución de cloruro sódico al 0,9% para inyección) en viales de vidrio cerrados con tapones de goma y prensados con tapas de seguridad de aluminio-plástico

Indicaciones: Tratamiento y profilaxis de hemorragia en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita de factor de coagulación VIII) a la edad de 18 años o más.
Nota: Octofactor no contiene el factor von Willebrand, por lo tanto no está indicado en la enfermedad de Willebrand

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las proteínas del hámster e intolerancia a cualquiera de los componentes del medicamento. En niños menores a 18 años (no hay datos disponibles).

Precauciones: Igual que con todos los productos de proteínas que se administran por vía intravenosa, se pueden presentar reacciones de hipersensibilidad alérgica

Advertencias: La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de pacientes con hemofilia A. Estos inhibidores son habitualmente inmunoglobulinas (IgG) dirigidos contra el factor VIII. Clínicamente, se puede expresar en forma de una respuesta insuficiente a la terapia. El título del inhibidor se mide en unidades Bethesda (UB) por 1 ml de plasma. Se lleva a cabo análisis de los inhibidores del factor VIII de coagulación sanguínea cuando es imposible lograr el esperado nivel de actividad del factor VIII de coagulación sanguínea o para detener una hemorragia calculando en forma adecuada perfusión de la dosis. Cuando la concentración de los inhibidores del factor VIII de coagulación sanguínea es alta (> 10 BU), la terapia con Octofactor puede parecer ineficaz. En este caso, puede ser necesario el aumento de la dosis del fármaco o terapia específica respectiva. El riesgo de desarrollar inhibidores es mayor durante los primeros 20 días después de la exposición al medicamento.

La inyección intravenosa de medicamentos proteicos, incluyendo Octofactor, puede estar acompañada del desarrollo de reacciones de hipersensibilidad. En caso de

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

cualquier desarrollo de reacciones alérgicas o anafilácticas, la administración de Octofactor se debe detener de inmediato y se debe iniciar el tratamiento respectivo.
El medicamento no se ha estudiado en pacientes de edad mayor. La dosis del medicamento en pacientes de 55+ años debe ajustarse individualmente.

Reacciones adversas: De acuerdo con los resultados de los ensayos pre-clínicos, incluidos los ensayos de toxicidad, Octofactor pertenece a la clase de fármacos de baja toxicidad. Irritación, potencial mutagénico y pirogénico no fueron revelados en Octofactor.

El uso de moroctocog alfa algunas veces puede causar algunos efectos de las siguientes categorías: muy frecuentes (con frecuencia de > 1/10), frecuentes (con frecuencia de > 1/100 a <1/10) y poco frecuentes (con frecuencia de > 1/1000 a <1/100). Dentro de cada categoría de frecuencia, los efectos secundarios se enumeran en orden descendente de su grado de severidad.

Trastornos del sistema nervioso:
Frecuentes: Dolor de cabeza.
Poco frecuentes: Neuropatía, mareos, somnolencia, disgeusia.

Trastornos gastrointestinales
Muy frecuentes: Vómitos.
Frecuentes: Náuseas.
Poco frecuentes: Dolor abdominal, diarrea.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:
Frecuentes: Astenia, pirexia.
Poco frecuentes: Escalofríos / sensación de frío, inflamación en el lugar de inyección, reacción en el lugar de la inyección, dolor en el lugar inyección.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Muy frecuentes: Producción de inhibidores del factor VIII en los pacientes no tratados previamente (PUPs).
Común: Producción de inhibidores del factor VIII de coagulación sanguínea en pacientes tratados previamente (PTPs).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:
Poco frecuentes: Anorexia.

Trastornos cardíacos:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Poco frecuentes: Angina de pecho, taquicardia, palpitaciones.

Trastornos vasculares
Frecuentes: Hemorragia o hematoma.
Poco frecuentes: Hipotensión, tromboflebitis, vasodilatación, enrojecimiento.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Poco frecuentes: Disnea, tos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Poco frecuentes: Urticaria, prurito, exantema, hiperhidrosis.

Trastornos del sistema músculo-esqueléticos
Frecuentes: Artralgia
Poco frecuentes: Mialgia, debilidad muscular.

Hallazgos de laboratorio
Poco frecuentes: Aumento de la actividad de aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa y creatina fosfoquinasa, aumento de la concentración de bilirrubina.

Procedimientos médicos y quirúrgicos
Frecuentes: Complicaciones del acceso vascular.
Durante el tratamiento con moroctocog alfa, también había reportado los siguientes efectos adversos: Parestesias, fatigabilidad, y reducción de la agudeza visual, acné, gastritis, gastroenteritis y dolores.

Hipersensibilidad y reacciones alérgicas (cuyas expresiones potenciales pueden ser los siguientes: edema angioneurótico, sensación de ardor y contracción en el sitio de inyección, escalofríos, hiperemia, urticaria, dolor de cabeza, hipotensión, letargo, náuseas, ansiedad, taquicardia, sensación de compresión en la caja torácica, sensación de pinchazos, vómitos, sibilancias) se informaron con poca frecuencia en el curso del tratamiento con moroctocog alfa. En algunos casos, pueden progresar

Interacciones: La interacción con otros medicamentos no ha sido estudiada

Dosificación y grupo etario:

- Adultos mayores de 18 años:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

El Octofactor se administra por medio de una infusión vía intravenosa en 5-10 minutos, después de la reconstitución del polvo liofilizado con solvente, para inyección.
El número de unidades del factor VIII administrado es expresado en Unidades Internacionales (IU). Una IU de actividad del factor de coagulación VIII es equivalente a la cantidad de factor VIII en 1 ml de plasma humano normal.
La actividad del factor VIII en plasma se expresa ya sea en porcentaje (relativo a los valores normales en plasma humano) o en IU por unidad de volumen (IU/dL).
Los cálculos de la dosis de factor VIII requeridos, se basa en hallazgos empíricos que 1IU de factor VIII por 1kg de peso corporal incrementa la actividad del factor VIII en plasma un promedio de 2 IU/dL, que es aproximadamente 2% de la actividad normal.

La dosis única de Octofactor se calcula por medio de la siguiente fórmula:

$$\text{IU Requerida} = \text{Peso corporal (kg)} \times \text{Factor requerido} \times 0.5$$

Número del factor VIII

Incremento en la actividad VIII (IU/kg por IU/dL) (% o IU/dL)

En donde el valor de 0.5 (IU/kg por IU/dL) corresponde al doble del incremento del grado de reactivación que es típicamente reportado después de la infusión de factor VIII.

Debido al grado de reactivación in vivo y la diferencia del periodo de vida media del medicamento, las diferencias individuales de los pacientes al tratamiento con el factor de coagulación sanguínea recombinante VIII B, son posibles.

Durante la terapia de remplazo con Octofactor, así como en una cirugía mayor, la actividad del factor de coagulación VIII en el plasma debe ser monitoreado por métodos de laboratorio. En caso de que se presenten evidencias de sagrado expresados en la siguiente tabla, los niveles de actividad del factor VIII en el plasma sanguíneo no deben descender por debajo de los niveles estipulados (en % de la actividad normal o en IU/dL) durante el periodo de tiempo respectivo

Tabla para calcular la dosis de Octofactor para diferentes tipos de sangrados y cirugías

Tipo de sangrado o cirugía	Actividad del factor VIII de coagulación sanguínea requerida (% o IU/dL)	Intervalo de infusión (horas)/ duración de la terapia (días)
Sangrado		
Hemartrosis	20-40	Repetir cada 12-24 horas

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

temprana, sangrado muscular u oral		durante por lo menos 1 día hasta que se logre la hemostasis
Hemartrosis más extensiva, sangrado muscular o hematoma	30-60	Repetir la infusión cada 12-24 horas durante 3-4 días o más hasta que el dolor y la discapacidad aguda se resuelvan
Hemorragias en donde peligre la vida	60-100	Repetir la infusión cada 8 horas hasta que se logre la hemostasis completa, después terapia de apoyo durante 14 días con intervalos de 24 horas
Cirugías		
Menores, incluyendo extracciones dentales	30-60	Repetir infusiones cada 24 horas por lo menos durante un día hasta que se logre la hemostasis
Mayores	80-100 (pre y post operatorio)	Repetir las infusiones cada 8 a 24 horas hasta que la herida sane, después terapia de apoyo por lo menos durante otros 7 días para mantener la actividad del factor VIII con un nivel de actividad entre el 30 y el 60% (IU/dL)

Vía de administración: Intravenosa

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la evaluación farmacológica y del inserto versión junio 11 de 2014, para los productos de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar lo siguiente:

- **Información completa de la caracterización fisicoquímica y biológica del producto.**
- **Análisis más robusto de la inmunogenicidad del producto en estudios clínicos.**
- **Estudios comparativos adicionales con un producto similar aprobado en Colombia o en un país de referencia.**
- **Estudios post-mercadeo.**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

- **Sobre los resultados del estudio clínico, ¿Cómo se explica el mayor número de eventos hemorrágicos en la fase 2 (hemorragia establecida)?**

3.1.3.3. HIZENTRA® 4g / 20 mL

Expediente : 20060252
Radicado : 2014089795
Fecha : 2014/07/22
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Composición: Cada vial por 20 mL contiene inmunoglobulina humana normal 4g

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Terapia sustitutiva en adultos y niños con síndromes de inmunodeficiencia primaria como:

Agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas. Inmunodeficiencia común variable. Inmunodeficiencia combinada grave y síndrome de Wiskott Aldrich. Deficiencias de subclases de IGG con infecciones recurrentes. Terapia sustitutiva en mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipo gammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Hiperprolinemia, éste es un trastorno extremadamente infrecuente, en todo el mundo sólo se conocen unas cuantas familias con esta enfermedad. Hizentra® no debe administrase por vía intravascular.

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

- Ampliación de vida útil del producto:

De: Dos años a partir de la fecha de fabricación; almacenar a temperatura entre 2°C y 8°C en su envase y empaque original

A: 30 meses a partir de la fecha de fabricación; almacenar a temperatura entre 2°C y 8°C en su envase y empaque original, para el producto envasado en vidrio tipo I y tapón

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

de Clorobutilo (West), Bromobutilo (Helvoet) o Isobutileno bromado/p-metilestireno (Stelmi)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la ampliación de la vida útil del producto a 30 meses a partir de la fecha de fabricación; almacenados a temperatura entre 2°C y 8°C en su envase y empaque original, para el producto envasado en vidrio tipo I y tapón de Clorobutilo (West), Bromobutilo (Helvoet) o Isobutileno bromado/p-metilestireno (Stelmi), para el producto de la referencia.

3.1.3.4. ENOXAPARINA 40mg/0.4 mL
ENOXAPARINA 60mg/0.6mL
ENOXAPARINA 80mg/0.8mL

Expediente : 20072688
Radicado : 14067521/2014009721/2014087757
Fecha : 2014/07/16-2014/07/17
Interesado : Laboratorios Scelta S.A.S
Fabricante : Shenzhen Techdow Pharmaceutical co, Ltd

Composición:

Cada jeringa prellenada de 0.4 mL contiene enoxaparina sódica 40 mg
Cada jeringa prellenada de 0.6 mL contiene enoxaparina sódica 60 mg
Cada jeringa prellenada de 0.8 mL contiene enoxaparina sódica 80 mg

Forma Farmacéutica: Solución inyectable.

Presentaciones comerciales: Caja por 2 Jeringas prellenadas

Indicaciones: Anticoagulante. Profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa (ETV), en particular cuando puede estar asociada con cirugía ortopédica o general. profilaxis del tromboembolismo en pacientes médicos confinados a cama debido a una enfermedad aguda incluyendo insuficiencia cardiaca, falla respiratoria, infección severa y enfermedades reumáticas. Tratamiento de trombosis venosa profunda (TVP), con o sin embolismo pulmonar. Tratamiento de la angina inestable y del infarto al miocardio sin onda q, administrado concurrentemente con ácido acetil salicílico. Prevención de la formación de trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Contraindicaciones: Pacientes con desórdenes hemorrágicos agudos o potenciales, incluyendo hemofilia, endocarditis bacterial subaguda, periodo post-operatorio, daño hepático o renal, hipertensión severa, úlcera gástrica o duodenal.

Precauciones: Anestesia espinal/epidural: En pacientes sometidos a anestesia epidural o espinal o a punción lumbar, la administración de heparina con fines profilácticos se ha asociado muy raramente a la aparición de hematomas epidurales o espinales, con el resultado final de parálisis prolongada o permanente. Este riesgo se incrementa por el uso de catéteres epidurales o espinales para anestesia, la administración concomitante de medicamentos con efecto sobre la coagulación como antiinflamatorios no esteroideos (AINES), antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes, y por las punciones neuroaxiales traumáticas o repetidas o en pacientes con un historial de cirugía espinal o deformidad espinal.

Embarazo

Estudios los estudios realizados en animales no se han registrado ninguna evidencia de acción teratógena o fetotóxica. En pruebas realizadas a ratas preñadas, el paso de 35S-enoxaparina a través de la placenta hasta el feto es mínimo. En humanos, no hay ninguna evidencia ni información bibliográfica de que la Enoxaparina sódica atraviese la barrera placentaria durante el segundo trimestre de embarazo. No se dispone de información sobre el primer y el tercer trimestre. Este medicamento sólo debe utilizarse durante el embarazo si el médico ha establecido una clara necesidad. Si se realiza una anestesia epidural, el tratamiento con Enoxaparina debe ser Interrumpido

Lactancia

Durante el periodo de lactancia en los estudios realizados a ratas, la concentración de 35S-enoxaparina en la leche es muy baja. No se conoce si la Enoxaparina se excreta en la leche humana, sin embargo, como precaución en este periodo, las madres lactantes que reciban Enoxaparina deberían suspender la lactancia materna.

Advertencias: Al igual que otros anticoagulantes, la inyección de Enoxaparina debe usarse con extrema precaución en las situaciones con aumento de riesgo de hemorragia, tales como alteraciones de la coagulación, insuficiencia hepática, historia de úlcera péptica, hipertensión arterial grave no controlada, retinopatía hipertensiva o diabética, anestesia espinal o epidural, permanencia de catéteres intratecales o post-operatorio inmediato oftalmológico o neurológico, uso concomitante de medicación que tenga efecto sobre la homeostasis.

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Reacciones adversas: Riesgo de hemorragias (en presencia de factores de riesgos).Hematoma, dolor, e irritación local cuando no se cumplen las normas de administración. Ellos desaparecen después de pocos días y deben causar la suspensión del tratamiento

Interacciones: Antes de iniciar con Enoxaparina sódica se recomienda suspender la administración de agentes que afecten la hemostasis, a menos que estén estrictamente indicados. Tales como: ácido acetilsalicílico y fármacos antiinflamatorios no esteroides (Aines), incluyendo ketorolaco, dextrán 40, ticlopidina y clopidogrel, glucocorticoides sistémicos, trombolíticos y anticoagulantes, otros agentes antiplaquetarios incluyendo los antagonistas de las glicoproteínas IIb/IIIa. Si la combinación está indicada, la Enoxaparina sódica debe usarse con un cuidadoso monitoreo clínico y de laboratorio, cuando sea apropiado.

Dosificación y grupo etario: En pacientes con riesgo moderado de tromboembolismo, la dosis recomendada de Enoxaparina sódica es de 40mg administrada 1 vez al día por inyección S.C. En cirugía general, la primera inyección debe aplicarse 2 horas antes del procedimiento quirúrgico. Pacientes con limitaciones en la movilidad 40mg una vez al día este medicamento se prescribe por 6 días.

Tratamiento de la angina inestable e infarto miocardio sin onda Q: dosis de 1mg/kg cada 12 horas, aplicada por vía subcutánea administrada con aspirina oral (100 a 325mg una vez al día), tiempo de prescripción 2 días hasta lograr estabilización clínica. Tiempo del tratamiento 2 a 8 días.

Clcr≥ 30ml/min: no hay recomendaciones sobre el ajuste de dosis.
Ajuste de dosis en insuficiencia renal Heparina de bajo peso molecular
Clcr≤30ml/min: Profilaxis de DVT en cirugía abdominal, reemplazo de cadera y rodilla, en pacientes con limitaciones en la movilidad: 20mg 1 vez al día.
Tratamiento de DVT (pacientes hospitalizados y ambulatorios tratados de manera conjunta con warfarina), 1mg/kg 1 vez al día.
Angina inestable, infarto de miocardio sin onda Q (con ASA): 1mg/kg 1 vez al día

Vía de administración: La Enoxaparina debe ser administrada en el tejido celular subcutáneo de la pared abdominal anterolateral o posterolateral, alternando entre izquierda y derecha

Condición de venta: Venta con fórmula médica

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2014005350 generado por concepto emitido mediante Acta No. 07 de 2014, numeral 3.1.3.5., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado bajo radicado 2014009721 de 31/01/2014.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 07 de 2014, numeral 3.1.3.5., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada jeringa prellenada de 0.4 mL contiene enoxaparina sódica 40 mg
Cada jeringa prellenada de 0.6 mL contiene enoxaparina sódica 60 mg
Cada jeringa prellenada de 0.8 mL contiene enoxaparina sódica 80 mg

Forma Farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones: Anticoagulante. Profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa (ETV), en particular cuando puede estar asociada con cirugía ortopédica o general. profilaxis del tromboembolismo en pacientes médicos confinados a cama debido a una enfermedad aguda incluyendo insuficiencia cardiaca, falla respiratoria, infección severa y enfermedades reumáticas. Tratamiento de trombosis venosa profunda (TVP), con o sin embolismo pulmonar. Tratamiento de la angina inestable y del infarto al miocardio sin onda Q, administrado concurrentemente con ácido acetil salicílico. Prevención de la formación de trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.

Contraindicaciones: Pacientes con desórdenes hemorrágicos agudos o potenciales, incluyendo hemofilia, endocarditis bacterial subaguda, periodo post-operatorio, daño hepático o renal, hipertensión severa, úlcera gástrica o duodenal.

Precauciones: Anestesia espinal/epidural: En pacientes sometidos a anestesia epidural o espinal o a punción lumbar, la administración de heparina con fines

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

profilácticos se ha asociado muy raramente a la aparición de hematomas epidurales o espinales, con el resultado final de parálisis prolongada o permanente. Este riesgo se incrementa por el uso de catéteres epidurales o espinales para anestesia, la administración concomitante de medicamentos con efecto sobre la coagulación como antiinflamatorios no esteroideos (AINES), antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes, y por las punciones neuroaxiales traumáticas o repetidas o en pacientes con un historial de cirugía espinal o deformidad espinal.

Embarazo

Estudios los estudios realizados en animales no se han registrado ninguna evidencia de acción teratógena o fetotóxica. En pruebas realizadas a ratas preñadas, el paso de 35S-enoxaparina a través de la placenta hasta el feto es mínimo. En humanos, no hay ninguna evidencia ni información bibliográfica de que la Enoxaparina sódica atraviese la barrera placentaria durante el segundo trimestre de embarazo. No se dispone de información sobre el primer y el tercer trimestre. Este medicamento sólo debe utilizarse durante el embarazo si el médico ha establecido una clara necesidad. Si se realiza una anestesia epidural, el tratamiento con Enoxaparina debe ser Interrumpido

Lactancia

Durante el periodo de lactancia en los estudios realizados a ratas, la concentración de 35S-enoxaparina en la leche es muy baja. No se conoce si la Enoxaparina se excreta en la leche humana, sin embargo, como precaución en este periodo, las madres lactantes que reciban Enoxaparina deberían suspender la lactancia materna.

Advertencias: Al igual que otros anticoagulantes, la inyección de Enoxaparina debe usarse con extrema precaución en las situaciones con aumento de riesgo de hemorragia, tales como alteraciones de la coagulación, insuficiencia hepática, historia de úlcera péptica, hipertensión arterial grave no controlada, retinopatía hipertensiva o diabética, anestesia espinal o epidural, permanencia de catéteres intratecales o post-operatorio inmediato oftalmológico o neurológico, uso concomitante de medicación que tenga efecto sobre la homeostasis.

Reacciones adversas: Riesgo de hemorragias (en presencia de factores de riesgos). Hematoma, dolor, e irritación local cuando no se cumplen las normas de

administración. Ellos desaparecen después de pocos días y deben causar la suspensión del tratamiento

Interacciones: Antes de iniciar con Enoxaparina sódica se recomienda suspender la administración de agentes que afecten la hemostasis, a menos que estén estrictamente indicados. Tales como: ácido acetilsalicílico y fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINEs), incluyendo ketorolaco, dextrán 40, ticlopidina y clopidogrel, glucocorticoides sistémicos, trombolíticos y anticoagulantes, otros agentes antiplaquetarios incluyendo los antagonistas de las glicoproteínas IIb/IIIa. Si la combinación está indicada, la Enoxaparina sódica debe usarse con un cuidadoso monitoreo clínico y de laboratorio, cuando sea apropiado.

Dosificación y grupo etario: En pacientes con riesgo moderado de tromboembolismo, la dosis recomendada de Enoxaparina sódica es de 40mg administrada 1 vez al día por inyección S.C. En cirugía general, la primera inyección debe aplicarse 2 horas antes del procedimiento quirúrgico. Pacientes con limitaciones en la movilidad 40mg una vez al día este medicamento se prescribe por 6 días.

Tratamiento de la angina inestable e infarto miocardio sin onda Q: dosis de 1mg/kg cada 12 horas, aplicada por vía subcutánea administrada con aspirina oral (100 a 325mg una vez al día), tiempo de prescripción 2 días hasta lograr estabilización clínica. Tiempo del tratamiento 2 a 8 días.

Clcr≥ 30ml/min: no hay recomendaciones sobre el ajuste de dosis.
Ajuste de dosis en insuficiencia renal Heparina de bajo peso molecular
Clcr≤30ml/min: Profilaxis de DVT en cirugía abdominal, reemplazo de cadera y rodilla, en pacientes con limitaciones en la movilidad: 20mg 1 vez al día.
Tratamiento de DVT (pacientes hospitalizados y ambulatorios tratados de manera conjunta con warfarina), 1mg/kg 1 vez al día.
Angina inestable, infarto de miocardio sin onda Q (con ASA): 1mg/kg 1 vez al día

Vía de administración: La Enoxaparina debe ser administrada en el tejido celular subcutáneo de la pared abdominal anterolateral o posterolateral, alternando entre izquierda y derecha

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar Inserto allegado bajo radicado 2014009721 para el producto de la referencia.

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Programas Especiales - Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución Nº 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.1.3.5. ETANERCEPT 25mg
ETANERCEPT 50mg

Expediente : 20071962
Radicado : 2013153442/14063905
Fecha : 2014/07/07
Fabricante : Shanghai Celgen Bio-Pharmaceutical CO., LTD
Interesado : Laboratorios Legrand

Composición: Proteína de fusión: Receptor-Ig TNF humano recombinante 50mg

Forma farmacéutica: Vial

Indicaciones: Tratamiento de la artritis reumatoide activa (AR) cuando el tratamiento antirreumático clásico es insuficiente o inapropiado. Medicamento alternativo para el tratamiento de la espondilitis anquilosante. Para el tratamiento de la artritis reumatoidea juvenil en niños de 4 a 17 años, para reducir los signos y síntomas de la artritis activa en pacientes con artritis psoriática, para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes con artritis reumatoidea activa moderada a severa. Puede ser usado en combinación con metotrexato en pacientes que no han respondido a metotrexato solo. Psoriasis de placa moderada.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al producto o a cualquier de sus componentes. Pacientes con riesgo de sepsis, embarazo, lactancia y menores de 4 años.

Precauciones: Existe una relación de riesgo entre el uso de estos medicamentos en psoriasis y el desarrollo de leucemia (mieloide aguda, linfocítica crónica y mieloide crónica).recientemente se ha informado de algunos casos de cáncer conocido como linfoma hepatoesplénico de células T o linfoma HSTCL, principalmente en adolescentes y adultos jóvenes en tratamiento por la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa con

medicamentos bloqueadores del factor de necrosis tumoral (TNF) en tratamiento concomitante de azatioprina y/o mercaptopurina

Advertencias:

1. Reacciones alérgicas: Se han reportado reacciones alérgicas asociadas con la administración de etanercept. la terapia con etanercept se debe suspender inmediatamente si se presenta una reacción alérgica o anafiláctica.
2. Inmunosupresión: Existe la posibilidad que las terapias anti-factor de necrosis tumoral incluyendo etanercept puedan afectar las defensas del huésped contra infecciones y procesos malignos debido a que el TNF media en el proceso inflamatorio y en la modulación de la respuesta inmune celular. se desconoce cómo el tratamiento con etanercept podría influenciar el desarrollo y curso de enfermedades malignas e infecciones activas y/o crónicas.
3. Infecciones: Se han reportado infecciones serias y sepsis incluyendo episodios fatales en pacientes que reciben etanercept, sin embargo la incidencia de infecciones serias es similar a lo reportado con placebo.

La incidencia de tuberculosis reportada en los estados unidos es de 6.4 casos por 100.000 habitantes y 14.3 casos por cada 100.000 pacientes tratados con etanercept. No se conoce información sobre la incidencia de tuberculosis en pacientes con artritis reumatoidea no tratados con medicamentos ANTI-TNF. Se debe evitar el inicio de etanercept en pacientes con tuberculosis activa incluyendo crónica o localizada.

Reacciones adversas: En general el Etanercept es un medicamento bien tolerado. El efecto adverso más frecuente es molestia en el sitio de la inyección. Otros efectos adversos reportados con etanercept pero con una frecuencia similar a placebo son infección, cefalea, rinitis, náusea. El uso de etanercept se ha asociado a eventos adversos serios incluyendo cáncer, asma, infecciones y falla cardiaca que son reportados con frecuencia similar en pacientes que reciben placebo. En algunos casos se han reportado trastornos desmielinizantes (nuevos episodios y exacerbaciones) en pacientes en tratamiento con etanercept como mielitis, neuritis óptica, esclerosis múltiple y trastornos convulsivos. La tasa de eventos adversos en pacientes mayores de 65 años es similar a la observada en menores de 65 años.

Interacciones:
Tratamiento concomitante con anakinra:

Se observó que pacientes adultos tratados con Enbrel y anakinra tienen una tasa

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

superior de infecciones graves en comparación con los pacientes tratados con Enbrel o anakinra solos (datos históricos).

Además, en un ensayo doble ciego controlado con placebo, se observó que los pacientes tratados con Enbrel y anakinra después de recibir metotrexato tuvieron una mayor tasa de infecciones graves (7%) y neutropenia que los pacientes tratados sólo con Enbrel. La combinación de Enbrel y anakinra no ha demostrado un mayor beneficio clínico y por lo tanto no se recomienda.

Tratamiento concomitante con abatacept:

En los estudios clínicos, el uso concomitante de abatacept y Enbrel dio como resultado una mayor incidencia de eventos adversos serios pero no demostró un mayor beneficio clínico. Por lo tanto, no se recomienda este uso.

Tratamiento concomitante con sulfasalazina:

En un estudio clínico, los pacientes adultos que fueron tratados con dosis establecidas de sulfasalazina y Enbrel experimentaron una disminución estadísticamente significativa en los recuentos medios de glóbulos blancos, en comparación con los grupos tratados con Enbrel o sulfasalazina solos. Se desconoce la importancia clínica de esta interacción.

No interacción:

En los ensayos clínicos, no se han observado interacciones cuando Enbrel se administró con glucocorticoides, salicilatos (excepto sulfasalazina), fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE), analgésicos o metotrexato. No se observaron interacciones medicamentosas farmacocinéticas clínicamente significativas en estudios con digoxina o warfarina.

Vía de administración: Inyectable.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2014, numeral 3.1.3.9., para continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1
SC 7341 - 1
CO-SC-7341-1

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 03 de 2014, numeral 3.1.3.9., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia, por cuanto dentro de la información allegada de caracterización fisicoquímica del producto, no se incluyen los datos que muestren la estructura primaria y el grado mayor de la proteína, ni de las modificaciones post traducción, así como el patrón de glicosilación.

Adicionalmente, los estudios preclínicos y clínicos allegados no son adecuados para establecer la similaridad con productos que se encuentran en el mercado nacional ni internacional.

3.1.3.6. BERININ® - P 1200 U.I.

Expediente : 229243
Radicado : 2014068943
Fecha : 2014/06/09
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Composición: Cada vial contiene factor IX de coagulación humano 1200 UI

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Está indicado para el tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia B o con deficiencia adquirida de factor IX

Contraindicaciones: Coagulación intravascular diseminada (CID) tratamiento adecuado, solo debería administrarse para el tratamiento de hemorragias con peligro para la vida. Si aparecen reacciones de hipersensibilidad por la administración, debe interrumpirse. Las reacciones leves pueden controlarse administrando antihistaminicos, mientras que en las reacciones graves con hipotensión deben seguirse las pautas actuales de la terapia de shock

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 conceptuar acerca de la modificación al Registro Sanitario consistente en el aumento de la capacidad de producción del bulk final por incremento

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

en el material de partida de 4500L a 5200L (incremento de 15% en la escala de fabricación).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la modificación en el aumento de la capacidad de producción del bulk final por el incremento en el material de partida de 4500L a 5200L (incremento de 15% en la escala de fabricación) no afecta la seguridad y eficacia del producto final. Sin embargo, en cuanto a la parte de calidad la Sala acoge lo recomendado por el grupo de Registros Sanitarios.

3.1.3.7. HUMULIN® 70/30

Expediente : 46571
Radicado : 2014001040
Fecha : 2014/01/08
Interesado : Eli Lilly Interamerica Inc

Composición: Cada mL contiene insulina isofana humana (origen ADN recombinante) 70 U.I, insulina humana (origen ADN recombinante) 30 U.I.

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: Humulin® está indicada para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus que requieren insulina para el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa.

Contraindicaciones: Humulin® está contraindicado durante los episodios de hipoglucemia. Humulin® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la insulina humana o a cualquiera de los excipientes de la fórmula.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Producto Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar acerca del cambio del material del émbolo el cual está en contacto directo con el producto (de bromobutilo rojo a clorobutilo gris), debido a la composición del caucho y el proceso de vulcanización usado. Actualmente el material de envase primario para los cartuchos es de vidrio siliconizado tipo I que tiene un émbolo en la parte inferior de bromobutilo rojo Los émbolos tienen el mismo molde y dimensiones, dicho cambio es ventajoso observándose en los datos de la estabilidad que no sufre ninguna alteración en sus características física, química y microbiológica.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Realizan estudios de estabilidad en 3 lotes manufacturados en Fegersheim, Francia envasados en los cartuchos con el nuevo cambio, cartuchos de 3.0 mL

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el cambio del material del émbolo teniendo en cuenta que se completaron los estudios de estabilidad correspondientes y los resultados muestran que no hay cambio en las características del producto ni en la vida útil del mismo, la cual es de 24 meses a 5°C.

3.1.3.8. HUMULIN® N SUSPENSIÓN INYECTABLE

Expediente : 27190
Radicado : 2014001038
Fecha : 2014/01/08
Interesado : Eli Lilly Interamerica Inc

Composición: Cada mL contiene insulina zinc isofana humana (origen ADN recombinante) 100 U.I

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: Hipoglicemiante útil en el control clínico de la diabetes mellitus.

Contraindicaciones: Humulin® está contraindicado durante los episodios de hipoglucemia, en pacientes con hipersensibilidad a la insulina humana o a cualquiera de los excipientes de la fórmula.

El grupo de Registros Sanitarios solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar acerca del cambio del material del émbolo el cual está en contacto directo con el producto (de bromobutilo rojo a clorbutilo), debido a la composición del caucho y el proceso de vulcanización usado, los émbolos tienen el mismo molde y dimensiones, dicho cambio es ventajoso, demostrando que el producto no sufre ninguna alteración en sus características física, química y microbiológica. Realizan estudios de estabilidad en lotes manufacturados en Fegersheim envasados en los cartuchos con el nuevo cambio. Allega estudios de estabilidad en tres lotes indicando que es para los productos Humulin® R, Humulin® NPH y Humulin® 30/70 en cartucho de 3.0 mL. Mediante alcance 2014058620 de

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

fecha 16/05/2014 informan que el cambio aplica igualmente para la presentación en KwikPen, anexando los estudios a 24 meses en condiciones de 5°C

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el cambio del material del émbolo teniendo en cuenta que se completaron los estudios de estabilidad correspondientes y los resultados muestran que no hay cambio en las características del producto ni en la vida útil del mismo, la cual es de 24 meses a 5°C.

3.1.3.9. NEUPOGEN® SOLUCION INYECTABLE 30 MU/0,5 mL

Expediente : 19906434
Radicado : 2014048066
Fecha : 2014/04/25
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición: Cada jeringa prellenada con 0.5 mL contiene filgrastim (millones de unidades) equivalente a 300 µg 30 MU

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de la neutropenia, en pacientes sometidos a quimioterapia antineoplásica en leucemias agudas, también en neutropenias inducidas por quimioterapia antineoplásica no mieloide. Movilización autógena de células precursoras hacia la sangre periférica.

Contraindicaciones: Neoplasias mieloides, daño hepático y renal, embarazo y lactancia. Usar bajo estricta vigilancia médica. Realizar recuentos sanguíneos totales periódicamente.

El grupo de Registros Sanitarios solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de la modificación al registro sanitario en los siguientes aspectos: 1. Fabricante adicional del producto terminado a F. Hoffmann-La Roche S.A. con domicilio en Wurmisweg, 4303 Kaiseraugst, SUIZA. 2. Adición del tamaño del lote para el fabricante adicional de 15 L - 65 L. 3. Aprobación de inserto.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el fabricante adicional del producto terminado F. Hoffmann-La Roche S.A. con domicilio en Wurmisweg, 4303 Kaiseraugst, SUIZA y la adición del tamaño del lote para el fabricante adicional de 15 L - 65 L, por cuanto no afecta la seguridad y eficacia del producto final. Sin embargo, en cuanto a la parte de calidad la Sala acoge lo recomendado por el grupo de Registros Sanitarios.

En cuanto al inserto, la Sala recomienda aprobar el inserto radicado bajo número 2014048066, para el producto de la referencia.

3.1.3.10. NEUPOGEN® SOLUCIÓN INYECTABLE 300 µg/ 1 mL

Expediente : 46041
Radicado : 2014048035
Fecha : 2014/04/25
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición: Cada 1 mL contiene Filgrastim ADNr (Factor Metioil Recombinante Estimulador De Las Colonias De Granulocitos Humanos (R-Methug-Csf) Obtenido En E.Coli K12) 300 µg

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de la neutropenia en pacientes sometidos a quimioterapia antineoplásica no mieloide. Y en trasplante de medula ósea. Movilización autógena de células precursoras hacia la sangre periférica.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a alguno de sus componentes. Neoplasia mieloides, daño hepático y renal, embarazo y lactancia. Usar bajo estricta vigilancia médica. Realizar recuentos sanguíneos totales periódicamente.

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 y conceptuar acerca de la modificación en el proceso de fabricación del producto de referencia, con base en la documentación allegada.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

aprobar las modificaciones en el proceso de fabricación, por cuanto no afecta la seguridad y eficacia del producto final. Sin embargo, en cuanto a la parte de calidad la Sala acoge lo recomendado por el grupo de Registros Sanitarios.

En relación al inserto, la Sala recomienda aprobar el inserto radicado bajo número 2014048035, para el producto de la referencia.

3.1.3.11. NEULASTIM® SOLUCION INYECTABLE 6 mg/0.6 mL

Expediente : 19959519
Radicado : 2014048071
Fecha : 2014/07/10
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios – Medicamentos.

Composición: Cada jeringa prellenada con 0,6 mL contiene pegfilgrastim 6 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones: Reducción de la duración de la neutropenia y de la incidencia de neutropenia febril en pacientes con tumores malignos tratados con quimioterapia citotóxica (con excepción de leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a pegfilgrastim, filgrastim, proteínas producidas en *E. coli* o a los excipientes.

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 y conceptuar sobre el Fabricante adicional de Producto terminado: F. Hoffmann-La Roche S.A., con domicilio en Wurmiseg, CH- 4303 Kaiseraugst, Suiza y el Tamaño de lote en la planta de fabricación alterna: 8.5-15 Litros, con base en la documentación allegada.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el fabricante adicional del producto terminado: F. Hoffmann-La Roche S.A., con domicilio en Wurmiseg, CH- 4303 Kaiseraugst, Suiza y el tamaño de lote en la planta de fabricación alterna: 8.5-15 Litros, por cuanto no afecta la seguridad y eficacia del producto final. Sin embargo, en cuanto a la parte de calidad la Sala acoge lo recomendado por el grupo de Registros Sanitarios.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

3.1.3.12. AGRIPPAL® S1

Expediente : 7038
Radicado : 2014073721
Fecha : 2014/06/18
Interesado : Novartis de Colombia S.A

Composición:

Cada dosis de 0,5 mL jeringa prellenada contiene:
A/California/7/2009 (H1N1) PDM09 (Cepa análoga: A/California/7/2009, NYMC X-181) 15 µg.

A/Texas/50/2012 (H3N2) (Cepa análoga: A/Texas/50/2012, NYMC X-223) 15 µg.

B/Massachusetts/2/2012 (Cepa Análoga: B/Massachusetts/2/2012 Cepa natural) 15 µg.

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: Profilaxis de la influenza (FLU), particularmente en personas que corren mayor riesgo de complicaciones asociadas.
Agrippal s1 está indicado para adultos y niños a partir de los 6 meses de edad.
El uso de agrippal s1 debe estar basado en recomendaciones oficiales.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los principios activos, a algunos de los excipientes o a los componentes que puedan estar presentes en trazas como los huevos, (ovoalbúminas, proteína de pollo), sulfato de neomicina, sulfato de kanamicina, formaldehído, bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB), polisorbato 80 y sulfato de bario.
Deberá posponerse la vacunación en personas con síntomas febriles o infección aguda.

El grupo de Registros Sanitarios solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos conceptuar sobre: 1. Actualización en el proceso de fabricación del principio activo: pool de cepas monovalentes. 2. Exclusión de novartisVaccines and diagnostics con domicilio en Siena, como sitio alterno para la manufactura del principio activo: semillas maestras y de trabajo.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

aprobar la actualización en el proceso de fabricación del principio activo: pool de cepas monovalentes y la exclusión de Novartis Vaccines and Diagnostics con domicilio en Siena, sitio alterno para la manufactura del principio activo: semillas maestras y de trabajo, por cuanto no afecta la seguridad y eficacia del producto final. Sin embargo, en cuanto a la parte de calidad la Sala acoge lo recomendado por el grupo de Registros Sanitarios.

3.1.3.13. TEGELINE® 5 g/100 mL, POLVO Y SOLVENTE PARA PERFUSION

Expediente : 20056093
Radicado : 2014071199
Fecha : 2014/06/13
Interesado : Laboratorios Biopas S.A

Composición: Cada vial por 100 mL contiene inmunoglobulina humana normal 5 g

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Terapia de reposición en: síndromes de inmunodeficiencia primaria tales como: agammaglobulinemias e hipogammaglobulinemias congénitas.
Inmunodeficiencia variable común. Inmunodeficiencia combinada grave. Síndrome de wiskott - aldrich. Mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes. Niños con sida congénito e infecciones recurrentes. Inmunomodulación: púrpura trombocitopenia idiopática (PTI) en niños o adultos con alto riesgo de hemorragia o antes de ser sometidos a cirugía para corregir la cifra de plaquetas. Síndrome de guillain barré. Enfermedad de kawasaki trasplante alogénico de médula ósea.

Contraindicaciones: Este medicamento está contra-indicado en las situaciones siguientes: hipersensibilidad a las inmunoglobulinas humanas, especialmente en los pacientes que presentan una deficiencia en IGA y con anticuerpos circulantes anti-iga; hipersensibilidad conocida a algunos de los constituyentes de la preparación.

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, conceptuar sobre la solicitud de actualización de la información técnica allegada bajo radicado No. 2014071199 del 13/06/2014.

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

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

- **Actualización de los kit empleados para evaluar la presencia de VIH en el plasma**
- **Actualización de los controles llevados a cabo en la precipitado II**
- **Actualización respecto al incremento en la capacidad de liofilización**
- **Actualización de los datos del fraccionamiento del plasma**

3.1.3.14. NPLATE® 500 µg

Expediente : 20036108
Radicado : 2014052540
Fecha : 2014/05/05
Interesado : Industrial Farmaceutica Union de Vertices de Tecnofarma S.A.

Composición: Cada vial contiene 625 µg de romiplostim

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Nplate está indicado para pacientes adultos Esplenectomizados con púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (PTI) crónica que son refractarios a otros tratamientos (por ejemplo, Corticosteroides, inmunoglobulinas). Se puede considerar la utilización de Nplate como segunda línea de Tratamiento en pacientes adultos no esplenectomizados en los que la
Cirugía está contraindicada.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes o a las proteínas derivadas de *E. coli*.

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, conceptuar sobre la solicitud de actualización de la información técnica allegada bajo radicado No. 2014052540 del 05/05/2014, la cual corresponde a: 1.) Cambio de especificaciones del principio activo. 2.) Cambio de los controles durante el proceso de fabricacion del principio activo. 3.) Cambio de los controles durante el proceso de fabricacion del producto terminado. 4) Cambio en el proceso de fabricacion del producto terminado. 5.) Cambio en las especificaciones del producto terminado, el

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

grupo Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos manifiesta que, revisada la documentación allegada en el radicado mencionado anteriormente se considera pertinente continuar con el proceso de evaluación.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, dado que no afectan el rendimiento o calidad del mismo:

1) Cambio de especificaciones del principio activo.
2) Cambio de los controles durante el proceso de fabricación del principio activo.
3) Cambio de los controles durante el proceso de fabricación del producto terminado.
4) Cambio en el proceso de fabricación del producto terminado.
5) Cambio en las especificaciones del producto terminado.

3.1.3.15. NPLATE® 250 µg

Expediente : 20027769
Radicado : 2014052535
Fecha : 2014/07/21
Interesado : Industrial Farmaceutica Union de Vertices de Tecnofarma S.A.

Composición: Cada vial contiene romiplostim 375 µg equivalente a 250 µg

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Nplate está indicado para pacientes adultos esplenectomizados con púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (PTI) crónica que son refractarios a otros tratamientos (por ejemplo, corticosteroides, inmunoglobulinas).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de
Los excipientes o a las proteínas derivadas de *E. coli.*

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

- Cambio de especificaciones del principio activo.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

- Cambio en los controles durante el proceso de fabricación del principio activo
- Cambio en los controles durante el proceso de fabricación del producto.
- Cambio en el proceso de fabricación del producto terminado.
- Cambio en las especificaciones del producto terminado.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, dado que no afectan el rendimiento o calidad del mismo:

1) Cambio de especificaciones del principio activo.
2) Cambio de los controles durante el proceso de fabricación del principio activo.
3) Cambio de los controles durante el proceso de fabricación del producto terminado.
4) Cambio en el proceso de fabricación del producto terminado.
5) Cambio en las especificaciones del producto terminado.

3.1.3.16. BERIATE® P 500U.I.

Expediente : 228737
Radicado : 2014061195
Fecha : 2014/07/15
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Composición: Cada vial contiene fracción de plasma humano con Factor VIII* (400-600UI) 500IU

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento de la hemofilia a, en la que este demostrada una deficiencia de la actividad del factor VIII.

Contraindicaciones: Adminístrese con precaución durante el embarazo.

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 conceptuar sobre la solicitud emitida mediante escrito No. 2014061195 radicado el 22/05/2014, donde el señor Libardo Cardenas Giraldo,

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

actuando como apoderado de Biotoscana Farma S.A., requiere que sean aprobado el cambio en el proceso de fabricación del principio activo.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los cambios en el proceso de fabricación, por cuanto no afecta la seguridad y eficacia del producto final. Sin embargo, en cuanto a la parte de calidad la Sala acoge lo recomendado por el grupo de Registros Sanitarios.

En cuanto a la recomendación de solicitar los estudios Farmacodinámicos, la Sala considera que no son necesarios teniendo en cuenta que los cambios efectuados no afectan la eficacia del producto.

3.1.3.17. BERIATE® 250 U.I.

Expediente : 228738
Radicado : 2014061197
Fecha : 2014/05/22
Interesado : Biotoscana Farma S.A..

Composición: Cada vial por 6 mL contiene proteína total (0,5 - 2,5 mg) 0,00010 mg, Factor VIII Actividad 250 IU

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones: Tratamiento de la hemofilia a, en la que este demostrada una deficiencia de la actividad del factor VIII.

Contraindicaciones: Adminístrese con precaución durante el embarazo

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evaluación y concepto de los siguientes cambios en el proceso de fabricación del principio activo:
1. Inclusión de un paso de filtración viral adicional en el proceso de fabricación, filtración a 19 nm
2. Incremento en la capacidad de producción del principio activo por duplicación de los pasos de fabricación hasta la etapa de ultrafiltración y unión de los dializados

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

3. Incremento en la capacidad de producción del principio activo por incremento en la cantidad del crioprecipitado usado como material de partida (incremento aproximado de 1,3 veces)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los cambios en el proceso de fabricación, por cuanto no afecta la seguridad y eficacia del producto final. Sin embargo, en cuanto a la parte de calidad la Sala acoge lo recomendado por el grupo de Registros Sanitarios.

En cuanto a la recomendación de solicitar los estudios Farmacodinámicos, la Sala considera que no son necesarios teniendo en cuenta que los cambios efectuados no afectan la eficacia del producto.

3.1.3.18. BERININ® - P 1200 U.I.

Expediente : 229243
Radicado : 2014068943
Fecha : 2014/06/09
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Composición: Cada vial contiene factor IX de coagulación humano 1200 UI

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Está indicado para el tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia B o con deficiencia adquirida de factor IX

Contraindicaciones: Coagulación intravascular diseminada (CID) tratamiento adecuado, solo debería administrarse para el tratamiento de hemorragias con peligro para la vida. Si aparecen reacciones de hipersensibilidad por la administración, debe interrumpirse. Las reacciones leves pueden controlarse administrando antihistaminicos, mientras que en las reacciones graves con hipotensión deben seguirse las pautas actuales de la terapia de shock

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 conceptuar acerca de la modificación al Registro Sanitario consistente en el aumento de la capacidad de producción del bulk final por incremento

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

en el material de partida de 4500L a 5200L (incremento de 15% en la escala de fabricación).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la modificación en el aumento de la capacidad de producción del bulk final por el incremento en el material de partida de 4500L a 5200L (incremento de 15% en la escala de fabricación) no afecta la seguridad y eficacia del producto final. Sin embargo, en cuanto a la parte de calidad la Sala acoge lo recomendado por el grupo de Registros Sanitarios.

3.1.3.19. BERININ® P- 600 U.I.

Expediente : 229241
Radicado : 2014068945
Fecha : 2014/06/09
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Composición: Cada vial contiene fracción de plasma humano con factor IX (480-750 IU)* 600IU

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia b o con deficiencia adquirida de factor IX.

Contraindicaciones: Coagulación intravascular diseminada (cid) y/o trombosis, una vez interrumpidos estos procesos mediante el tratamiento adecuado, solo debería administrarse para el tratamiento de hemorragias con peligro para la vida.
Si aparecen reacciones de hipersensibilidad por la administración, debe interrumpirse. Las reacciones leves pueden controlarse administrando antihistamínicos mientras que las reacciones graves con hipotensión, deben seguirse las pautas actuales de la terapia de shock.

Se le solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión revisora evaluar y conceptuar acerca de la modificación en el proceso de fabricación del producto de referencia, con base en la documentación allegada. Se determinó del estudio técnico solicitar los siguientes requerimientos:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la modificación en el aumento de la capacidad de producción del bulk final por el incremento en el material de partida de 4500L a 5200L (incremento de 15% en la escala de fabricación) no afecta la seguridad y eficacia del producto final. Sin embargo, en cuanto a la parte de calidad la Sala acoge lo recomendado por el grupo de Registros Sanitarios.

3.1.3.20. MABTHERA® ROCHE SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 10 mg/mL

Expediente : 226777
Radicado : 2014069652
Fecha : 2014/06/10
Interesado : F. Hoffmann-La Roche Ltd.

Composición: Cada mL contiene 10 mg de rituximab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de pacientes con LNH de células b indoloro, en recaída o resistencia a la quimioterapia. Mabthera en combinación con CHOP para tratamiento de pacientes con linfomas con células b grandes. Tratamiento de primera línea en pacientes con linfoma no hodgkin indolente de células b, en combinación co quimioterapia a base de CVP. Mabthera en asociación con metrotexate en el tratamiento de la artritis reumatoidea activa. Terapia de mantenimiento con LNH folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción. Tratamiento en primera línea de la leucemia linfocítica crínica (LLC) en asociación con quimioterapia. Matbera® rituximab en asociación con quimioterapia para tratamiento de leucemia linfocítica crónica (LLC) recidivante o refractaria. Tratamiento de la vasculitis activa grave asociada a anca (anticuerpos anticopasma de los neutrófilos) en combinación con glucocorticoides.

Contraindicaciones: Pacientes con antecedentes de alergia a cualquier componente del producto o a las proteínas murinas.

El grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la adición como nuevo fabricante alterno del producto terminado a: Genentech, Inc., con domicilio en 4625 NW Brookwood Parkway, Hillsboro, OR 97124-9332, Estados Unidos

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

de América, de acuerdo con la información allegada y descrita por el interesado mediante escrito radicado bajo el número de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la adición como nuevo fabricante alterno del producto terminado a: Genentech, Inc., con domicilio en 4625 NW Brookwood Parkway, Hillsboro, OR 97124-9332, Estados Unidos de América, por cuanto no afecta la seguridad y eficacia del producto final. Sin embargo, en cuanto a la parte de calidad la Sala acoge lo recomendado por el grupo de Registros Sanitarios.

3.1.3.21. VIALEBEX® 10 g/ 50 mL

Expediente : 20021717
Radicado : 2014083966
Fecha : 2014/07/11
Interesado : Laboratorios Biopas S.A

Composición: Cada vial contiene albumina humana de origen plasmático 10 g

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Restauración y mantenimiento del volumen sanguíneo circulante cuando se ha demostrado una hipovolemia y que la utilización de un coloide es adecuada. La elección de albúmina en vez de un coloide artificial depende de la situación clínica del paciente.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la albúmina o a cualquiera de sus excipientes.

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, conceptuar sobre la solicitud de actualización de la información técnica allegada bajo radicado No. 2014083966 del 11/07/2014,

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la actualización de la información técnica, para el producto de la referencia.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

La Sala da curso al Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos para lo de su competencia.

3.1.3.22. FLUAD®

Expediente : 19947475
Radicado : 2014075167
Fecha : 2014/06/20
Interesado : Novartis de Colombia S.A

Composición: Cada jeringa prellenada de 0,5 mL contiene Cepa Equivalente A Hemaglutinina Virale 15 µg para cada una de las siguientes cepas: A/California/7/2009 (H1N1) PDM09 (cepa análoga: A/California/7/2009, NYMC X-181), A/Victoria/361/2011 (H3N2) (cepa análoga: A/Victoria/361/2011, IVR-165) y B/Wisconsin/1/2010 45 µg

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: Inmunización activa contra la influenza en las personas ancianas (65 años de edad y mayores), especialmente aquellas con un mayor riesgo de complicaciones asociadas (por ejemplo, pacientes afectados por enfermedades crónicas subyacentes como diabetes, enfermedades cardiovasculares y respiratorias).
Grupo etario: persona ancianas (65 años de edad y mayores).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los principios activos, componentes del adyuvante, excipientes, residuos (ej., huevos o proteínas del pollo, como la ovoalbúmina) o cualquiera que haya tenido una reacción anafiláctica a una vacuna antigripal anterior.
La vacuna puede contener residuos de las siguientes sustancias: sulfato de kanamicina, sulfato de neomicina, formaldehído, bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB) y sulfato de bario.

Deberá posponerse la vacunación en personas con síntomas febriles o infección aguda.

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 conceptuar sobre:

1. Actualización en el proceso de fabricación del principio activo: pool de cepas monovalentes.

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

2. Exclusión de novartis Vaccines and diagnostics con domicilio en Siena, como sitio alterno para la manufactura del principio activo: semillas maestras y de trabajo.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora en cuanto a la parte de calidad, acoge lo recomendado por el grupo de Registros Sanitarios. Adicionalmente, la Sala solicita se aclare la razón por la cual el interesado allega la aprobación de la autoridad Italiana de un cambio en el proceso de producción diferente al que está solicitando, dado que en dicha certificación no figura cambio en el pool de cepas sino en el proceso de inactivación viral.

3.1.3.23. HEPATECT® CP 2000 U.I X 40ML (INMUNOGLOBULINA HUMANA HIPERINMUNE CONTRA EL VIRUS DE LA HEPATITIS B)

Expediente : 19966284
Radicado : 2014074018
Fecha : 2014/06/19
Interesado : Amarey Nova Medical S.A.

Composición: Cada mL contiene proteína 50 mg de la cual inmunoglobulina humana es al menos 95% contenido de anticuerpos anti HBS 50 IU

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones: Profilaxis contra la hepatitis b en adultos y niños mayores a dos años.

Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a alguno de los componentes. Hipersensibilidad a las inmunoglobulinas homólogas especialmente en los casos excepcionales de deficiencia de IGA, cuando el paciente tiene anticuerpos contra la inmunoglobulina a (IGA). El tratamiento con este medicamento en la profilaxis contra la hepatitis b no está indicado si la persona en riesgo ha sido vacunada con el esquema completo contra la hepatitis b y su respuesta inmune ha sido adecuada.

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 evaluación y concepto de los siguientes puntos:

1. Cambio en el proceso de fabricación del principio activo de Hepatech CP: precipitación y separación de las fracciones I/II/III y I/III usando el método "filter aid" y la

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

subsecuente precipitación y separación de la fracción II por filtración, en lugar de centrifugación
2. Cambio en la concentración de IgG en el producto terminado, como consecuencia de la modificación descrita en el punto No 1, quedando así "Cada mL contiene 50 mg de proteína, de la cual inmunoglobulina humana es al menos 96%. Contenido de anticuerpos anti HBs 50 UI. Distribución aproximada de las subclases de IgG, 1: 59%; 2: 35%; 3: 3%; 4: 3%. IgA, menor de 2 mg/mL"
3. Evaluación y concepto de los cambios derivados y descritos en los folios 16 a 23 del presente radicado

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el Cambio en el proceso de fabricación del principio activo de Hepatech CP y el Cambio en la concentración de IgG en el producto terminado, por cuanto no afecta la seguridad y eficacia del producto final. Sin embargo, en cuanto a la parte de calidad la Sala acoge lo recomendado por el grupo de Registros Sanitarios.

3.1.3.24. HEPATECT® CP X 2ML (INMUNOGLOBULINA HUMANA HIPERIMUNE CONTRA EL VIRUS DE LA HEPATITIS B)

Expediente : 19966283
Radicado : 2014074015
Fecha : 2014/06/19
Interesado : Amarey Nova Medical S.A.

Composición: Cada 1 mL solución contiene proteína plasmática humana 50 mg de ella inmunoglobulina G >95%.contenido de anticuerpos anti-HBS :
I. .distribución de las subclases IGC IGC 1 Aprox.59.0 %,IGG2 aprox.36.0 % IGG3 aprox. 3.0 % IGG4 aprox. 2.0 % contenido de IGA < 2.5 MG 50 IU.

Forma farmacéutica: Solución estéril para irrigación

Indicaciones: Profilaxis contra la hepatitis b en adultos y niños mayores a 2 años de edad cuando no han sido vacunados contra la hepatitis B.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a alguno de los componentes.
Hipersensibilidad a las inmunoglobulinas homólogas especialmente en los casos excepcionales de deficiencia de IGA, cuando el paciente tiene anticuerpos cotra la

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

inmuboglobulina a (IGA) el tratamiento con este medicamento en la profilaxis contra la hepatitis b no está indicado si la persona en riesgo ha sido vacunado con el esquema completo contra la hepatitis b. Y su respuesta inmune ha sido adecuada.

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 evaluación y concepto de los siguientes puntos:

1. Cambio en el proceso de fabricación del principio activo de Hepatech CP: precipitación y separación de las fracciones I/II/III y I/III usando el método "filter aid" y la subsecuente precipitación y separación de la fracción II por filtración, en lugar de centrifugación
2. Cambio en la concentración de IgG en el producto terminado, como consecuencia de la modificación descrita en el punto No 1, quedando así "Cada mL contiene 50 mg de proteína, de la cual inmunoglobulina humana es al menos 96%. Contenido de anticuerpos anti HBs 50 UI. Distribución aproximada de las subclases de IgG, 1: 59%; 2: 35%; 3: 3%; 4: 3%. IgA, menor de 2 mg/mL"
3. Evaluación y concepto de los cambios derivados y descritos en los folios 17 a 24 del presente radicado
4. Cambio del material de envase del producto terminado, quedando asi "vial de vidrio tipo II", reemplazando la ampolla de vidrio tipo I

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el Cambio en el proceso de fabricación del principio activo de Hepatech CP, el Cambio en la concentración de IgG en el producto terminado y el cambio del material de envase del producto terminado, por cuanto no afecta la seguridad y eficacia del producto final. Sin embargo, en cuanto a la parte de calidad la Sala acoge lo recomendado por el grupo de Registros Sanitarios.

3.1.3.25. MABTHERA® CONCENTRADO DE SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 500 mg/ 50 mL

Expediente : 20010363
Radicado : 2014069650
Fecha : 2014/07/11
Interesado : Productos Roche S.A.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Composición: Cada 50 mL de solución concentrada para infusión contiene rituximab 500 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de pacientes con lnh de células b indoloro, en recaída o resistencia a la quimioterapia. Mabthera en combinación con chop para tratamiento de pacientes con linfomas con células b grandes. Tratamiento de primera línea en pacientes con linfoma no hodgkin indolente de células b, en combinación con quimioterapia a base de CVP. Mabthera en asociación con MTX (metrotexate) en el tratamiento de la artritis reumatoidea activa. Terapia de mantenimiento con lnh folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción. Tratamiento en primera línea de la leucemia linfocítica crónica (llc) en asociación con quimioterapia. Mabthera® rituximab en asociación con quimioterapia para tratamiento de leucemia linfocítica crónica (llc) recidivante o refractaria. Tratamiento de la vasculitis activa grave asociada a anca (anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos) en combinación con glucocorticoides

Contraindicaciones: Pacientes con antecedentes de alergia a cualquier componente del producto o a las proteinas murinas.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora inclusión de fabricante adicional para el producto terminado Mabthera Concentrado de solución para infusión 500mg/50mL

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la adición como nuevo fabricante alterno del producto terminado a: Genentech, Inc., con domicilio en 4625 NW Brookwood Parkway, Hillsboro, OR 97124-9332, Estados Unidos de América, por cuanto no afecta la seguridad y eficacia del producto final. Sin embargo, en cuanto a la parte de calidad la Sala acoge lo recomendado por el grupo de Registros Sanitarios.

3.1.4. NUEVA ASOCIACIÓN

3.1.4.1. TAZAROTENE – PERÓXIDO DE BENZOILO - DAPSONA

Expediente : 20072347
Radicado : 2014006382/2014078068
Fecha : 2014/06/27

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Interesado : Lafrancol S.A.S

El interesado presenta respuesta al auto No. 2014004231 generado por concepto del Acta No. 05 de 2014, numeral 3.1.4.5., en el sentido de desistir del trámite con radicado 2014006382.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora acusa recibo del desistimiento al trámite solicitado con el radicado 2014006382 el cual se conceptuó mediante Acta No. 05 de 2014, numeral 3.1.4.5., y procede de conformidad.

3.1.4.2. ADAPALENE – PERÓXIDO DE BENZOILO – FOSFATO DE CLINDAMICINA

Expediente : 20072352
Radicado : 2014006393/2014078072
Fecha : 2014/06/27
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S.

El interesado presenta respuesta al auto No. 2014004179 generado por concepto del Acta No. 05 de 2014, numeral 3.1.4.2., en el sentido de desistir del trámite con radicado 2014006393.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora acusa recibo del desistimiento al trámite solicitado con el radicado 2014006393 el cual se conceptuó mediante Acta No. 05 de 2014, numeral 3.1.4.2., y procede de conformidad.

3.1.4.3. BIOFOCUS®

Expediente : 20079463
Radicado : 2014083605
Fecha : 2014/07/10
Interesado : Lafrancol S.A.S.
Fabricante : Laboratorios Synthesis S.A.S.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Composición: Cada mL de suspensión oftálmica contiene brinzolamida 10 mg, tartrato de brimonidina 2 mg equivalente a 1,32 mg de base libre como brimonidina.

Forma farmacéutica: Gotas oftálmicas

Presentaciones comerciales: La suspensión contiene 10 mg/mL brinzolamina y 2 mg/mL de tartrato de brimonidina. Brinzolamida/ brimonidina suspensión oftálmica 1% 0,2%

Indicaciones: Reducción de la presión intraocular (PIO) elevada en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad: La brinzolamida/brimonidina está contraindicada en pacientes que son hipersensibles a cualquier componente de este producto. Está contraindicado igualmente en recién nacidos y bebés menores de 2 años

Precauciones:

Hipersensibilidad: La brinzolamida, una sulfonamida, aunque se administre vía tópica, se puede absorber sistémicamente. Por lo tanto, los mismos tipos de reacciones adversas atribuibles a las sulfonamidas pueden ocurrir por ésta vía de administración. Han ocurrido muertes debido a reacciones severas con las sulfonamidas, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, necrosis hepática fulminante, agranulocitosis, anemia aplásica y otras discrasias sanguíneas. Si aparecen signos de reacciones graves o de hipersensibilidad, suspender el uso de este fármaco.

Endotelio corneal: Se ha observado actividad de anhidrasa carbónica en el citoplasma y alrededor de la membrana plasmática del endotelio corneal. Existe un mayor potencial para desarrollar edema corneal en pacientes con recuentos de células endoteliales bajos. Se debe tener precaución cuando se prescriba brinzolamida/Brimonidin en este grupo de pacientes.

Insuficiencia renal grave: No se ha estudiado específicamente en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 mL/min). Como se excretan predominantemente por el riñón, no se recomienda en estos pacientes.

Glaucoma Agudo de ángulo estrecho: El manejo de estos pacientes requiere otras intervenciones terapéuticas además de los agentes hipotensores oculares. La

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1
SC 7341 - 1
CO-SC-7341-1

Brinzolamida/brimonidina no ha sido estudiada en pacientes con glaucoma agudo de ángulo estrecho.

Lentes de contacto: El preservante de la brinzolamida/Brimonidina, el cloruro de benzalconio, puede ser absorbido por los lentes de contacto blandos. Los lentes de contacto deben ser removidos durante la aplicación de la brinzolamida/Brimonidina, pero pueden volverse a colocar 15 minutos después de la instilación.

Enfermedad cardiovascular grave: El tartrato de brimonidina, un componente del producto, puede disminuir hasta un 5% la presión sanguínea 2 horas después de la dosificación; se debe tener precaución en el tratamiento de pacientes con enfermedad cardiovascular grave.

Insuficiencia hepática grave: Debido a que el tartrato de brimonidina, no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática, se debe tener precaución en estos pacientes. Se debe utilizar con precaución en pacientes con depresión, insuficiencia cerebral o coronaria, fenómeno de Raynaud, hipotensión ortostática, o tromboangitis obliterante.

Advertencias: En casos de infección bacteriana oftálmica, se ha notificado contaminación inadvertida de los productos tópicos oftálmicos después de su uso. Estos han sido contaminados por los pacientes que, en la mayoría de los casos, tenían una enfermedad corneal concurrente o una alteración de la superficie epitelial ocular.

Reacciones adversas: En dos ensayos clínicos de 3 meses de duración involucraron 435 pacientes tratados con brinzolamida/brimonidina, y 915 fueron tratados con los dos componentes individuales. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los pacientes tratados con brinzolamida/brimonidina se presentaron en aproximadamente 3 a 5% de los pacientes en orden decreciente de incidencia: Visión borrosa, irritación de los ojos, disgeusia, sequedad de boca, y alergia ocular. Las tasas de reacciones adversas comunicadas con los componentes individuales fueron comparables. La interrupción del tratamiento, sobre todo debido a las reacciones adversas, se informó en el 11% de pacientes del grupo brinzolamida/brimonidina. Otras reacciones adversas que se han comunicado con los componentes individuales durante los ensayos clínicos se enumeran a continuación.

Con Brinzolamide 1%: En estudios clínicos de brinzolamida oftálmica suspensión al 1%, las reacciones adversas más frecuentemente notificadas en 5 a 10% de los pacientes fueron visión borrosa y sabor amargo, ácido o inusual. Las reacciones adversas que ocurren en 1 a 5% de los pacientes son blefaritis, dermatitis, ojo seco, sensación de

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

cuerpo extraño, cefalea, hiperemia, secreción ocular, molestia ocular, queratitis ocular, dolor ocular, prurito ocular y rinitis. Las siguientes reacciones adversas se notificaron con una incidencia inferior al 1%: reacciones alérgicas, alopecia, dolor en el pecho, conjuntivitis, diarrea, diplopía, mareos, boca seca, disnea, dispepsia, fatiga ocular, hipertonía, queratoconjuntivitis, queratopatía, dolor de riñones, formación de costras o sensación pegajosa, náuseas, faringitis, lagrimeo y urticaria. Con Tartrato de brimonidina 0,2%: En estudios clínicos de tartrato de brimonidina 0,2%, se han descrito reacciones adversas que incluyeron: sequedad de boca, hiperemia ocular, ardor, escozor, cefalea, visión borrosa, sensación de cuerpo extraño, fatiga, somnolencia, reacciones alérgicas oculares, y prurito ocular. En menor proporción: tinción corneal/erosión, fotofobia, eritema palpebral, dolor ocular, sequedad ocular, lagrimeo, síntomas del tracto respiratorio superior, edema palpebral, edema conjuntival, mareos, blefaritis, irritación ocular, síntomas gastrointestinales, astenia, palidez conjuntival, visión anormal y dolor muscular.

Interacciones: Inhibidores de la anhidrasa carbónica orales: Existe la posibilidad de un efecto aditivo en los efectos sistémicos conocidos de la inhibición de la anhidrasa carbónica en los pacientes que recibieron un inhibidor oral de la anhidrasa carbónica y la suspensión oftálmica de brinzolamida 1%, un componente de brinzolamida/brimonidina. No se recomienda la administración concomitante de brinzolamida/brimonidina e inhibidores de la anhidrasa carbónica orales. Dosis altas de salicilatos: Los inhibidores de la anhidrasa carbónica pueden producir alteraciones ácido-base y en electrolitos. Estas alteraciones no se informaron en los ensayos clínicos con suspensión oftálmica de brinzolamida 1%. Sin embargo, en pacientes tratados con inhibidores de la anhidrasa carbónica orales se han producido casos raros de alteraciones ácido-base con salicilatos en dosis altas. Por lo tanto, el potencial de este tipo de interacciones de medicamentos debe ser considerado. Depresores del SNC: Aunque estos estudios específicos de interacción farmacológica no se han llevado a cabo, la posibilidad de un efecto potenciador con depresores del SNC (alcohol, opiáceos, barbitúricos, sedantes o anestésicos) deben ser considerados. Antihipertensivo: Debido a que la brimonidina, puede reducir la presión arterial, se aconseja precaución con el uso de antihipertensivos.

Se recomienda precaución en pacientes que toman antidepresivos tricíclicos que pueden afectar el metabolismo y la absorción de las aminas circulantes. Los inhibidores de la monoaminooxidasa pueden interferir teóricamente con el metabolismo de tartrato de brimonidina y potencialmente resultar en un aumento de efectos secundarios tales como hipotensión sistémica. Se recomienda precaución en pacientes que toman inhibidores de la MAO.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Toxicología:

Toxicología no clínica: Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad: Las siguientes pruebas de potencial mutagénico de brinzolamida fueron negativos: (1) ensayo in vivo de micronúcleos de ratón; (2) ensayo in vivo de intercambio de cromátidas hermanas; y (3) prueba de Ames. Los ensayos de mutación en linfoma de ratón in vitro, fueron negativos en ausencia de activación, pero positivo en la presencia de la activación microsómica. En este ensayo, no hubo una relación dosis-respuesta consistente a la mayor frecuencia de mutación, y la citotoxicidad probablemente contribuyó a la alta frecuencia de mutaciónes. Los inhibidores de la anhidrasa carbónica, como clase, no son mutagénicos y el peso de la evidencia apoya que brinzolamida es consistente con la clase. En los estudios de reproducción de brinzolamida en ratas, no se observaron efectos adversos sobre la fertilidad o la capacidad reproductora de los machos o hembras a dosis de hasta 18 mg/kg/día (180 veces la dosis oftálmica recomendada en humanos). El tartrato de brimonidina no fue carcinogénico ni en ratónes, ni ratas de 21 o de 24 meses. En estos estudios, la administración de tartrato de brimonidina a dosis de hasta 2,5 mg/kg/día en ratones y 1 mg/kg/día en ratas, dio como resultado concentraciones plasmáticas del fármaco 80 y 120 veces más altas que el nivel del fármaco en plasma humano a las dosis clínicas recomendadas. El tartrato de brimonidina no fue mutagénico o citogenético en una serie de ensayos in vitro e in vivo, incluyendo la prueba de Ames, el ensayo de aberración cromosómica en células de ovario de hámster chino (CHO), en los estudios citogenéticos en ratones, y en una prueba de letalidad dominante. En los estudios de reproducción realizados en ratas con dosis orales de 0,66 mg de brimonidina/kg (aproximadamente 100 veces el nivel de concentración del fármaco en plasma que se ve en humanos después de las dosis múltiples oftálmicas), no se altera la fertilidad.

Uso en poblaciones específicas:

Embarazo: Categoría C. Se hicieron estudios de toxicidad con brinzolamida sobre el desarrollo de conejos a dosis orales de 1, 3 y 6 mg/kg/día (20, 60 y 120 veces la dosis oftálmica recomendada en humanos). A 6 mg/kg/día se producen toxicidad materna y un aumento significativo en el número de variaciones fetales. En ratas, se produjo disminución estadísticamente significativa del peso corporal de los fetos de hembras que recibieron dosis orales de 18 mg/kg/día (180 veces la dosis oftálmica recomendada en humanos) durante la gestación. No se observaron malformaciones relacionadas con el tratamiento. Después de la administración oral de brinzolamide-C14 a ratas preñadas, se encontró por radioactividad que atravesó la placenta y estuvo presente en los tejidos y la sangre fetales. Los estudios de toxicidad llevados a cabo en ratas con dosis orales de 0,66 de brimonidina mg/kg no revelaron evidencia de daño al feto. La

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

administración a este nivel resultó en una concentración de fármaco en plasma aproximadamente 100 veces mayor que la observada en humanos a las dosis oftálmicas recomendadas en humanos. En estudios con animales, la brimonidina atravesó la placenta y entró en la circulación fetal en forma limitada.
No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Por lo anterior este fármaco debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo potencial para el feto.

Madres lactantes: En un estudio de brinzolamida en ratas lactantes, se observó disminución de la ganancia de peso corporal en las crías a una dosis oral de 15 mg/kg/día (150 veces la dosis oftálmica recomendada en humanos). No se observaron otros efectos. Sin embargo, después de la administración oral de brinzolamida-C14 a ratas lactantes, por radioactividad se encontró en la leche en concentraciones inferiores a las de sangre y plasma. En estudios con animales, la brimonidina se excreta en la leche materna.
No se sabe si brinzolamida y el tartrato de brimonidina se excreta en la leche materna después de la administración ocular tópica. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana y al potencial de reacciones adversas graves en lactantes, se debe decidir si se suspende la lactancia o se suspender el fármaco.

Uso en pediatría: Brinzolamida/Brimonidina está contraindicado en niños menores de 2 años.

Uso en geriatría: No se observaron diferencias en la seguridad o la eficacia en los pacientes de edad avanzada y adultos.

Estudios clínicos:
Se realizaron dos ensayos clínicos de 3 meses de duración en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular, para comparar el efecto reductor de la PIO de brinzolamida/brimonidina suspensión oftálmica al 1%/0.2% dosificada tres veces al día, con la administrada individual de 1% brinzolamida tres veces al día y 0.2% de tartrato de brimonidina tres veces al día.

Sobredosis:
Aunque no se dispone de datos en humanos, el desequilibrio electrolítico, el desarrollo de un estado de acidosis, y los posibles efectos sobre el sistema nervioso pueden ocurrir después de una sobredosis oral de brinzolamida. Por lo anterior deben ser controlados los niveles de electrolitos séricos (especialmente potasio) y el pH sanguíneo.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

El tratamiento de una sobredosis oral incluye terapia de apoyo y sintomático; debe mantenerse una vía aérea permeable

Dosificación y Grupo Etario: La dosis recomendada es de una gota en el ojo(s) afectado(s) cada 8 horas. Agitar bien el frasco antes de usar. Brinzolamida/brimonidina suspensión oftálmica puede utilizarse concomitantemente con otros fármacos oftálmicos tópicos para disminuir la presión intraocular. Si se utiliza más de un fármaco por vía oftálmica, los fármacos deben administrarse por lo menos con cinco (5) minutos de diferencia.

Grupo Etario**:** Mayores de 2 años

Vía de administración: Oftálmica

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la asociación de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición: Cada mL de suspensión oftálmica contiene brinzolamida 10 mg, tartrato de brimonidina 2 mg equivalente a 1,32 mg de base libre como brimonidina.

Forma farmacéutica: Gotas oftálmicas

Presentaciones comerciales: La suspensión contiene 10 mg/mL brinzolamina y 2 mg/mL de tartrato de brimonidina. Brinzolamida/ brimonidina suspensión oftálmica 1% 0,2%

Indicaciones: Reducción de la presión intraocular (PIO) elevada en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo (s) o a alguno de los excipientes, a las sulfamidas.
Pacientes que recibieron terapia con inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO).

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1
SC 7341 - 1
CO-SC-7341-1

Pacientes tratados con antidepresivos que afectan la transmisión noradrenérgica (por ejemplo, antidepresivos tricíclicos y mianserina).
Pacientes con insuficiencia renal grave.
Pacientes con acidosis hiperclorémica.
Recién nacidos y los lactantes menores de 2 años.

Precauciones:

Hipersensibilidad: La brinzolamida, una sulfonamida, aunque se administre vía tópica, se puede absorber sistémicamente. Por lo tanto, los mismos tipos de reacciones adversas atribuibles a las sulfonamidas pueden ocurrir por ésta vía de administración. Han ocurrido muertes debido a reacciones severas con las sulfonamidas, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, necrosis hepática fulminante, agranulocitosis, anemia aplásica y otras discrasias sanguíneas. Si aparecen signos de reacciones graves o de hipersensibilidad, suspender el uso de este fármaco.

Endotelio corneal: Se ha observado actividad de anhidrasa carbónica en el citoplasma y alrededor de la membrana plasmática del endotelio corneal. Existe un mayor potencial para desarrollar edema corneal en pacientes con recuentos de células endoteliales bajos. Se debe tener precaución cuando se prescriba brinzolamida/Brimonidin en este grupo de pacientes.

Insuficiencia renal grave: No se ha estudiado específicamente en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 mL/min). Como se excretan predominantemente por el riñón, no se recomienda en estos pacientes.

Glaucoma Agudo de ángulo estrecho: El manejo de estos pacientes requiere otras intervenciones terapéuticas además de los agentes hipotensores oculares. La Brinzolamida/brimonidina no ha sido estudiada en pacientes con glaucoma agudo de ángulo estrecho.

Lentes de contacto: El preservante de la brinzolamida/Brimonidina, el cloruro de benzalconio, puede ser absorbido por los lentes de contacto blandos. Los lentes de contacto deben ser removidos durante la aplicación de la brinzolamida/Brimonidina, pero pueden volverse a colocar 15 minutos después de la instilación.

Enfermedad cardiovascular grave: El tartrato de brimonidina, un componente del producto, puede disminuir hasta un 5% la presión sanguínea 2 horas después de

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

la dosificación; se debe tener precaución en el tratamiento de pacientes con enfermedad cardiovascular grave.

Insuficiencia hepática grave: Debido a que el tartrato de brimonidina, no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática, se debe tener precaución en estos pacientes. Se debe utilizar con precaución en pacientes con depresión, insuficiencia cerebral o coronaria, fenómeno de Raynaud, hipotensión ortostática, o tromboangitis obliterante.

Advertencias: En casos de infección bacteriana oftálmica, se ha notificado contaminación inadvertida de los productos tópicos oftálmicos después de su uso. Estos han sido contaminados por los pacientes que, en la mayoría de los casos, tenían una enfermedad corneal concurrente o una alteración de la superficie epitelial ocular.

Reacciones adversas: En dos ensayos clínicos de 3 meses de duración involucraron 435 pacientes tratados con brinzolamida/brimonidina, y 915 fueron tratados con los dos componentes individuales. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los pacientes tratados con brinzolamida/brimonidina se presentaron en aproximadamente 3 a 5% de los pacientes en orden decreciente de incidencia: Visión borrosa, irritación de los ojos, disgeusia, sequedad de boca, y alergia ocular. Las tasas de reacciones adversas comunicadas con los componentes individuales fueron comparables. La interrupción del tratamiento, sobre todo debido a las reacciones adversas, se informó en el 11% de pacientes del grupo brinzolamida/brimonidina. Otras reacciones adversas que se han comunicado con los componentes individuales durante los ensayos clínicos se enumeran a continuación.

Con Brinzolamide 1%: En estudios clínicos de brinzolamida oftálmica suspensión al 1%, las reacciones adversas más frecuentemente notificadas en 5 a 10% de los pacientes fueron visión borrosa y sabor amargo, ácido o inusual. Las reacciones adversas que ocurren en 1 a 5% de los pacientes son blefaritis, dermatitis, ojo seco, sensación de cuerpo extraño, cefalea, hiperemia, secreción ocular, molestia ocular, queratitis ocular, dolor ocular, prurito ocular y rinitis. Las siguientes reacciones adversas se notificaron con una incidencia inferior al 1%: reacciones alérgicas, alopecia, dolor en el pecho, conjuntivitis, diarrea, diplopía, mareos, boca seca, disnea, dispepsia, fatiga ocular, hipertonía, queratoconjuntivitis, queratopatía, dolor de riñones, formación de costras o sensación pegajosa, náuseas, faringitis, lagrimeo y urticaria. Con Tartrato de brimonidina 0,2%: En estudios clínicos de tartrato de brimonidina 0,2%, se han descrito reacciones

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

adversas que incluyeron: sequedad de boca, hiperemia ocular, ardor, escozor, cefalea, visión borrosa, sensación de cuerpo extraño, fatiga, somnolencia, reacciones alérgicas oculares, y prurito ocular. En menor proporción: tinción corneal/erosión, fotofobia, eritema palpebral, dolor ocular, sequedad ocular, lagrimeo, síntomas del tracto respiratorio superior, edema palpebral, edema conjuntival, mareos, blefaritis, irritación ocular, síntomas gastrointestinales, astenia, palidez conjuntival, visión anormal y dolor muscular.

Interacciones: Inhibidores de la anhidrasa carbónica orales: Existe la posibilidad de un efecto aditivo en los efectos sistémicos conocidos de la inhibición de la anhidrasa carbónica en los pacientes que recibieron un inhibidor oral de la anhidrasa carbónica y la suspensión oftálmica de brinzolamida 1%, un componente de brinzolamida/brimonidina. No se recomienda la administración concomitante de brinzolamida/brimonidina e inhibidores de la anhidrasa carbónica orales. Dosis altas de salicilatos: Los inhibidores de la anhidrasa carbónica pueden producir alteraciones ácido-base y en electrolitos. Estas alteraciones no se informaron en los ensayos clínicos con suspensión oftálmica de brinzolamida 1%. Sin embargo, en pacientes tratados con inhibidores de la anhidrasa carbónica orales se han producido casos raros de alteraciones ácido-base con salicilatos en dosis altas. Por lo tanto, el potencial de este tipo de interacciones de medicamentos debe ser considerado. Depresores del SNC: Aunque estos estudios específicos de interacción farmacológica no se han llevado a cabo, la posibilidad de un efecto potenciador con depresores del SNC (alcohol, opiáceos, barbitúricos, sedantes o anestésicos) deben ser considerados. Antihipertensivo: Debido a que la brimonidina, puede reducir la presión arterial, se aconseja precaución con el uso de antihipertensivos.

Se recomienda precaución en pacientes que toman antidepresivos tricíclicos que pueden afectar el metabolismo y la absorción de las aminas circulantes. Los inhibidores de la monoaminooxidasa pueden interferir teóricamente con el metabolismo de tartrato de brimonidina y potencialmente resultar en un aumento de efectos secundarios tales como hipotensión sistémica. Se recomienda precaución en pacientes que toman inhibidores de la MAO.

Toxicología:

Toxicología no clínica: Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad: Las siguientes pruebas de potencial mutagénico de brinzolamida fueron negativos: (1) ensayo in vivo de micronúcleos de ratón; (2) ensayo in vivo de intercambio de cromátidas hermanas; y (3) prueba de Ames. Los ensayos de

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

mutación en linfoma de ratón in vitro, fueron negativos en ausencia de activación, pero positivo en la presencia de la activación microsómica. En este ensayo, no hubo una relación dosis-respuesta consistente a la mayor frecuencia de mutación, y la citotoxicidad probablemente contribuyó a la alta frecuencia de mutaciónes. Los inhibidores de la anhidrasa carbónica, como clase, no son mutagénicos y el peso de la evidencia apoya que brinzolamida es consistente con la clase. En los estudios de reproducción de brinzolamida en ratas, no se observaron efectos adversos sobre la fertilidad o la capacidad reproductora de los machos o hembras a dosis de hasta 18 mg/kg/día (180 veces la dosis oftálmica recomendada en humanos). El tartrato de brimonidina no fue carcinogénico ni en ratónes, ni ratas de 21 o de 24 meses. En estos estudios, la administración de tartrato de brimonidina a dosis de hasta 2,5 mg/kg/día en ratones y 1 mg/kg/día en ratas, dio como resultado concentraciones plasmáticas del fármaco 80 y 120 veces más altas que el nivel del fármaco en plasma humano a las dosis clínicas recomendadas. El tartrato de brimonidina no fue mutagénico o citogenético en una serie de ensayos in vitro e in vivo, incluyendo la prueba de Ames, el ensayo de aberración cromosómica en células de ovario de hámster chino (CHO), en los estudios citogenéticos en ratones, y en una prueba de letalidad dominante. En los estudios de reproducción realizados en ratas con dosis orales de 0,66 mg de brimonidina/kg (aproximadamente 100 veces el nivel de concentración del fármaco en plasma que se ve en humanos después de las dosis múltiples oftálmicas), no se altera la fertilidad.

Uso en poblaciones específicas:

Embarazo: Categoría C. Se hicieron estudios de toxicidad con brinzolamida sobre el desarrollo de conejos a dosis orales de 1, 3 y 6 mg/kg/día (20, 60 y 120 veces la dosis oftálmica recomendada en humanos). A 6 mg/kg/día se producen toxicidad materna y un aumento significativo en el número de variaciones fetales. En ratas, se produjo disminución estadísticamente significativa del peso corporal de los fetos de hembras que recibieron dosis orales de 18 mg/kg/día (180 veces la dosis oftálmica recomendada en humanos) durante la gestación. No se observaron malformaciones relacionadas con el tratamiento. Después de la administración oral de brinzolamide-C14 a ratas preñadas, se encontró por radioactividad que atravesó la placenta y estuvo presente en los tejidos y la sangre fetales. Los estudios de toxicidad llevados a cabo en ratas con dosis orales de 0,66 de brimonidina mg/kg no revelaron evidencia de daño al feto. La administración a este nivel resultó en una concentración de fármaco en plasma aproximadamente 100 veces mayor que la observada en humanos a las dosis oftálmicas

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

recomendadas en humanos. En estudios con animales, la brimonidina atravesó la placenta y entró en la circulación fetal en forma limitada.
No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Por lo anterior este fármaco debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo potencial para el feto.

Madres lactantes: En un estudio de brinzolamida en ratas lactantes, se observó disminución de la ganancia de peso corporal en las crías a una dosis oral de 15 mg/kg/día (150 veces la dosis oftálmica recomendada en humanos). No se observaron otros efectos. Sin embargo, después de la administración oral de brinzolamida-C14 a ratas lactantes, por radioactividad se encontró en la leche en concentraciones inferiores a las de sangre y plasma. En estudios con animales, la brimonidina se excreta en la leche materna.
No se sabe si brinzolamida y el tartrato de brimonidina se excreta en la leche materna después de la administración ocular tópica. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana y al potencial de reacciones adversas graves en lactantes, se debe decidir si se suspende la lactancia o se suspender el fármaco.

Uso en pediatría: Brinzolamida/Brimonidina está contraindicado en niños menores de 2 años.

Uso en geriatría: No se observaron diferencias en la seguridad o la eficacia en los pacientes de edad avanzada y adultos.

Estudios clínicos:
Se realizaron dos ensayos clínicos de 3 meses de duración en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular, para comparar el efecto reductor de la PIO de brinzolamida/brimonidina suspensión oftálmica al 1%/0.2% dosificada tres veces al día, con la administrada individual de 1% brinzolamida tres veces al día y 0.2% de tartrato de brimonidina tres veces al día.

Sobredosis:
Aunque no se dispone de datos en humanos, el desequilibrio electrolítico, el desarrollo de un estado de acidosis, y los posibles efectos sobre el sistema nervioso pueden ocurrir después de una sobredosis oral de brinzolamida. Por lo anterior deben ser controlados los niveles de electrolitos séricos (especialmente potasio) y el pH sanguíneo.
El tratamiento de una sobredosis oral incluye terapia de apoyo y sintomático; debe mantenerse una vía aérea permeable

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Dosificación y Grupo Etario: La dosis recomendada es de una gota en el ojo(s) afectado(s) cada 8 horas. Agitar bien el frasco antes de usar. Brinzolamida/brimonidina suspensión oftálmica puede utilizarse concomitantemente con otros fármacos oftálmicos tópicos para disminuir la presión intraocular. Si se utiliza más de un fármaco por vía oftálmica, los fármacos deben administrarse por lo menos con cinco (5) minutos de diferencia.

Grupo Etario: Mayores de 2 años.

Vía de administración: Oftálmica.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 11.3.6.0.N60

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 Nº 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.1.4.4. ADAPALENE – PERÓXIDO DE BENZOILO – FOSFATO DE CLINDAMICINA

Expediente : 20079465
Radicado : 2014083624
Fecha : 2014/07/10
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S.
Fabricante : Laboratorios Synthesis S.A.S

Composición: Cada 100 gramos de gel contienen: adapalene 0.1%, peróxido de benzoilo 5.0% y fosfato de clindamicina 1%.

Forma farmacéutica: Gel

Indicaciones: Tratamiento tópico del acné vulgar leve o moderado.

Contraindicaciones: La combinación de Adapalene 0.1% - Clindamicina 1% - Peróxido de Benzoilo 5.0% no debe usarse en personas con hipersensibilidad conocida o

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.º 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

sospechada a cualquiera de los principios activos. Embarazo y lactancia. Niños menores de doce años. Historia de enteritis regional o colitis ulcerativa o colitis secundaria a antibióticos.

Precauciones:

- La combinación de Adapalene 0.1% - Clindamicina 1% - Peróxido de Benzoilo 5.0% no debe ser aplicada sobre la piel lesionada (heridas, eczemas o exantemas); evítese el contacto con los ojos, la boca, los orificios nasales y las mucosas. Si el medicamento entra en contacto con los ojos lave inmediatamente con abundante agua. Evite la exposición excesiva a la luz solar o radiación UV. Si ocurre alguna reacción alérgica suspenda su uso y comuníquese con su médico.

- Embarazo: No existen estudios adecuados y bien controlados en humanos del uso tópico de los tres principios activos de la combinación durante el embarazo; aunque en ninguno de ellos se ha demostrado un efecto teratogénico establecido cuando se aplican por vía tópica en humanos, no se recomienda el uso de la combinación en gel de Adapalene 0.1% - Clindamicina 1% - Peróxido de Benzoilo 5.0% durante este periodo de tiempo. En caso de que la mujer quede en embarazo durante el tiempo de tratamiento con la combinación tópica de Adapalene 0.1% - Clindamicina 1% - Peróxido de Benzoilo 5.0% debe suspender inmediatamente el tratamiento.

- Lactancia: No existen estudios que determinen con fiabilidad la transferencia de los tres principios activos en la leche materna de los seres humanos después de su aplicación tópica. No se prevén efectos en el lactante, ya que la exposición sistémica de la mujer que amamanta a los principios contenidos en la combinación, es insignificante.

- Anticoncepción: Por el contenido de Adapalene (0.1%) se recomienda el uso de anticoncepción efectiva y regular en todas las mujeres que reciben el tratamiento con la combinación tópica de Adapalene 0.1% - Clindamicina 1% - Peróxido de Benzoilo 5.0%, para el manejo de su cuadro clínico.

- Uso en niños: La seguridad de Adapalene 0.1% no se ha evaluado en niños menores de 12 años. En este grupo de edad no se recomienda el uso de la combinación tópica de Adapalene 0.1% - Clindamicina 1% - Peróxido de Benzoilo 5.0%.

Reacciones adversas: Las reacciones adversas más frecuentemente informadas durante los ensayos clínicos con Adapalene en gel al 0.1%, Clindamicina 1% o Peróxido de Benzoilo 5.0% están limitadas a la piel. Los eventos más reportados son en

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

orden descendente, descamación, piel seca, eritema y sensación de ardor (10-30% de los pacientes tratados). Otros eventos usuales son prurito, irritación, dolor, edema y decoloración de la piel (1-10%).

Interacciones:

Peróxido de Benzoilo es una sustancia que ha demostrado tener un efecto sinérgico terapéutico cuando se combina con otros medicamentos tópicos contra el acné (retinoides-antibióticos). Se ha reportado disminución de la posibilidad de resistencia bacteriana cuando se usa en forma concomitante Peróxido de Benzoilo con un antibiótico tópico.

Adapalene 0.1% no tiene interacciones medicamentosas conocidas. Adapalene 0.1% no tiene absorción sistémica por lo cual el potencial de interacciones con medicamentos sistémicos es mínimo.

El fosfato de Clindamicina inactiva *in vitro* es hidrolizada a Clindamicina por la acción de las fosfatasas presentes en la piel. Aplicaciones repetidas de fosfato de Clindamicina en concentraciones equivalentes a 1%, permiten la detección de niveles muy bajos del principio activo en suero (< 3 ng/ml de Clindamicina); aproximadamente 0.25% de la dosis es recuperada en la orina como Clindamicina. La posibilidad de interacciones con medicamentos de acción sistémica es mínima.

Dosificación y Grupo Etario: Una vez al día. Hombres y Mujeres mayores de 12 años con diagnóstico de acné vulgar. Las mujeres deben tener certeza de no hallarse en embarazo antes de iniciar el tratamiento. Durante el mismo deben usar un método anticonceptivo regular.

Vía de administración: Tópica

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos que demuestren que ésta combinación

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

triple es significativamente más eficaz que las combinaciones dobles que ya se encuentran incluidas en las Normas Farmacológicas Colombianas.

3.1.4.5. TERCLIN®

Expediente : 20079754
Radicado : 2014087045
Fecha : 2014/07/16
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano
Fabricante : Laboratorio Franco Colombiano

Composición:

Cada 100 gramos de la crema vaginal de contienen clindamicina fosfato2 % equivalente a 2 g de clindamicina, terconazol 0.8% equivalente a 800 mg, dexametasona terbutilacetato 0.03%, equivalente a 30 mg de dexametasona base.

Forma farmacéutica: Crema vaginal

Indicaciones: Tratamiento tópico de la vaginosis mixta micótica y bacteriana por gérmenes sensibles.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto. Embarazo y lactancia.

Precauciones: Terclin crema vaginal no debe administrarse durante los días de la menstruación.

Se recomienda la abstinencia sexual durante el tiempo de tratamiento con Terclin.
Dexametasona puede intensificar una infección incipiente o facilitar el crecimiento de organismos no sensibles al Terconazol o a la Clindamicina.

El uso de Terconazol por vía vaginal se puede asociar en algunos pacientes a sensación de irritación y dolor en el sitio de la aplicación. Este tipo de síntomas son transitorios y no ameritan la suspensión del tratamiento. En caso de que se presente este tipo de evento, se debe consultar al médico tratante.

No se ha demostrado la seguridad de Terconazol y Dexametasona, durante el embarazo en humanos en estudios prospectivos y adecuadamente controlados y randomizados. El uso de Clindamicina durante el embarazo (Categoría B durante el

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

embarazo) ha demostrado ser seguro para la madre y el feto. Las evaluaciones retrospectivas de la exposición accidental a los principios activos contenidos en Terclin durante la gestación, no han demostrado que Terconazol, Clindamicina o Dexametasona, se asocien a una mayor incidencia de defectos congénitos en el bebe. No se recomienda el uso de Terclin, durante el embarazo, excepción hecha de que la evaluación médica soporte un mayor beneficio en comparación al posible riesgo.
No se ha demostrado la seguridad de los principios activos de Terclin, durante la lactancia en humanos, ni la tasa de excreción de los mismos en la secreción y producción láctea posterior a su aplicación vaginal. No se recomienda el uso de Terclin, durante la lactancia, excepción hecha de que la evaluación médica soporte un mayor beneficio en comparación al posible riesgo.

Las cremas vaginales pueden interferir con la actividad anticonceptiva de los condones. No se recomienda el uso de condones de látex, hasta pasadas las primeras 72 horas de la última aplicación de Terclin, ya que el contenido de aceites minerales del medicamento puede debilitar estos dispositivos.

Reacciones adversas: Para Terconazol: Terconazol aplicado en forma tópica vaginal ha demostrado ser seguro y muy bien tolerado. Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas (1-10%) son del sitio de aplicación y corresponden a dolor e irritación local; en algunos casos puede haber fiebre y malestar general (< 1%)

Para Clindamicina: Clindamicina aplicada en forma tópica vaginal ha demostrado ser segura y muy bien tolerada. Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas (1-10%) son de tipo local y secundarias a su aplicación como régimen único. Se ha reportado vaginitis micótica secundaria (> 16% cuando se administra en régimen único); ocasionalmente produce nauseas, vómito, cefalea, malestar general y diarrea (< 1%)

Para Dexametasona: Dexametasona aplicada en forma tópica vaginal ha demostrado ser segura y muy bien tolerada. En algunos pacientes dependiendo del estadío de inmunidad puede asociarse a incrementos en el estadío de la infección o al crecimiento de gérmenes no sensibles.

Interacciones: No se han demostrado interacciones medicamentosas entre los principios activos de Terclin, ni con otros medicamentos, posterior a su aplicación vaginal.

Dosificación y Grupo Etario: Según prescripción médica. Una aplicación de cinco gramos en el día (5 gr/día) por tres días.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Vía de administración: Tópica vaginal

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

-Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Información para prescribir

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos que demuestren las ventajas de la asociación propuesta en el tratamiento tópico de la vaginosis mixta micóticas y bacterianas.

3.1.4.6. KAFFOT®

Expediente : 20079710
Radicado : 2014086686
Fecha : 2014/07/16
Interesado : Liminal Therapeutics SAS
Fabricante : Coaspharma SAS.

Composición: Cada tableta recubierta contiene Fosfato Dibásico de sodio 852.00 mg + Fosfato Monobásico de Potasio 155.00 mg + Fosfato Monosódico Monohidrato USP 130.00 mg, Equivalentes a Fosforo 250.00 mg

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones: Tratamiento y profilaxis de la hipofosfatemia.

Contraindicaciones: Hiperfosfatemia. Hiperpotasemia. Urolitiasis por fosfato amónico magnésico, disfunción renal severa, hipoparatiroidismo, enfermedad renal crónica, osteomalacia, pancreatitis aguda, raquitismo, insuficiencia suprarrenal severa (enfermedad de Addison), deshidratación aguda, destrucción tisular extensa como en quemaduras severas y miotonía congénita. Patologías que cursen con niveles reducidos de calcio.

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Precauciones: Puesto que no se han realizado estudios en humanos, su empleo en mujeres embarazadas se recomienda sólo en el caso en que el beneficio para la madre supere los potenciales riesgos para el feto. Se desconoce si el fosfato de potasio se excreta por leche materna, por lo que su uso durante la lactancia se recomienda sólo en el caso de que el beneficio para la madre supere los potenciales riesgos para el niño.

Advertencias: No se recomienda su administración para el tratamiento de la hipercalcemia. Se aconseja controlar la potasemia, ya que altas concentraciones de potasio pueden ocasionar la muerte por depresión cardíaca o arritmias. Tomar con un vaso de agua (240 mL).

Reacciones adversas: Incluyen confusión, taquicardia, astenia, cefaleas, disnea, edemas, convulsiones, oliguria, mareos, hormigueo alrededor de los labios, debilidad o pesadez de las piernas, calambres, aumento de peso por retención de líquidos. Con menos frecuencia se observan diarrea, náuseas o vómitos, y epigastralgia.

Interacciones: La administración simultánea con quinidina potencia los efectos de esta última. El fosfato de potasio disminuye la excreción de los salicilatos, aumentando así la concentración sérica de este fármaco. La asociación con vitamina D (incluyendo calcifediol y calcitriol) puede aumentar el posible desarrollo de hiperfosfatemia, ya que la vitamina D potencia la absorción de los fosfatos. La acidificación de la orina ocasionada por el fosfato de potasio aumenta la excreción de la mexiletina. El uso simultáneo de antiácidos que contengan magnesio o aluminio, los oxalatos y fitatos con el fosfato de potasio produce la ligazón y disminución de la absorción del fosfato. La asociación digitálicos, captopril, diuréticos ahorradores de potasio, enalapril y otros medicamentos que contengan potasio puede ocasionar hiperpotasemia severa.

Dosificación y Grupo Etario: Adultos. Hipofosfatemia: 1 a 2 tabletas (250 mg a 500 mg) vía oral, cuatro veces al día

Vía de Administración: Oral.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

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

Composición: Cada tableta recubierta contiene Fosfato Dibásico de sodio 852.00 mg + Fosfato Monobásico de Potasio 155.00 mg + Fosfato Monosódico Monohidrato USP 130.00 mg equivalentes a Fosforo 250.00 mg

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas.

Indicaciones: Tratamiento y profilaxis de la hipofosfatemia.

Contraindicaciones: Hiperfosfatemia. Hiperpotasemia. Urolitiasis por fosfato amónico magnésico, disfunción renal severa, hipoparatiroidismo, enfermedad renal crónica, osteomalacia, pancreatitis aguda, raquitismo, insuficiencia suprarrenal severa (enfermedad de Addison), deshidratación aguda, destrucción tisular extensa como en quemaduras severas y miotonía congénita. Patologías que cursen con niveles reducidos de calcio.

Precauciones: Puesto que no se han realizado estudios en humanos, su empleo en mujeres embarazadas se recomienda sólo en el caso en que el beneficio para la madre supere los potenciales riesgos para el feto. Se desconoce si el fosfato de potasio se excreta por leche materna, por lo que su uso durante la lactancia se recomienda sólo en el caso de que el beneficio para la madre supere los potenciales riesgos para el niño.

Advertencias: No se recomienda su administración para el tratamiento de la hipercalcemia. Se aconseja controlar la potasemia, ya que altas concentraciones de potasio pueden ocasionar la muerte por depresión cardíaca o arritmias. Tomar con un vaso de agua (240 mL).

Reacciones adversas: Incluyen confusión, taquicardia, astenia, cefaleas, disnea, edemas, convulsiones, oliguria, mareos, hormigueo alrededor de los labios, debilidad o pesadez de las piernas, calambres, aumento de peso por retención de líquidos. Con menos frecuencia se observan diarrea, náuseas o vómitos, y epigastralgia.

Interacciones: La administración simultánea con quinidina potencia los efectos de esta última. El fosfato de potasio disminuye la excreción de los salicilatos, aumentando así la concentración sérica de este fármaco. La asociación con

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

vitamina D (incluyendo calcifediol y calcitriol) puede aumentar el posible desarrollo de hiperfosfatemia, ya que la vitamina D potencia la absorción de los fosfatos. La acidificación de la orina ocasionada por el fosfato de potasio aumenta la excreción de la mexiletina. El uso simultáneo de antiácidos que contengan magnesio o aluminio, los oxalatos y fitatos con el fosfato de potasio produce la ligazón y disminución de la absorción del fosfato. La asociación digitálicos, captopril, diuréticos ahorradores de potasio, enalapril y otros medicamentos que contengan potasio puede ocasionar hiperpotasemia severa.

Dosificación y Grupo Etario: Adultos. Hipofosfatemia: 1 a 2 tabletas (250 mg a 500 mg) vía oral, cuatro veces al día

Vía de Administración: Oral.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 10.3.0.0.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 Nº 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.1.5 NUEVA FORMA FARMACÉUTICA

3.1.5.1. PIROXICAM® PARCHE TRANSDÉRMICO

Expediente : 20078932
Radicado : 2014076990
Fecha : 2014/06/26
Interesado : Pharma Law Colombia S.A.S
Fabricante : Changzhou Siyao Pharmaceuticals Co., Ltd.

Composición: Cada parche (22 cms^2) contiene piroxicam 48 mg

Forma farmacéutica: Parche transdérmico

Indicaciones: Alivio del dolor e inflamación, tales como osteoartritis (artrosis, enfermedad articular degenerativa), lesiones postraumáticos o musculoesqueléticos

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.º 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

agudos sean leves o moderadas, incluyendo tendinitis, tenosinovitis, periartritis, esguinces, distensiones y dolor de espalda inferior

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al piroxicam o a sus excipientes. Puede presentarse sensibilidad cruzada con otros antiinflamatorios no esteroideos como el ácido acetilsalicilico, por tanto no debe administrarse a pacientes a quienes estos fármacos inducen síntomas de asma, rinitis, angiodema o urticaria. Si se presenta irritación, se deberá descontinuar. No aplicar en los ojos, mucosas o lesiones abiertas de piel, o cuando existen otras lesiones de piel que afecten el área de aplicación. No utilizar en durante el embarazo y lactancia. Ni en niños menores de 14 años. En estos grupos no se ha establecido la seguridad del producto. Si no se observa mejoría en una semana, consulte a su médico.

Precauciones: Este producto es para el alivio de dolores, especialmente leve a moderado.

Además de este producto, los pacientes crónicos pueden utilizar otros medicamentos o tratamientos bajo las instrucciones del médico. Este producto no se puede utilizar en los ojos o la mucosa.

Este producto no puede ser utilizado sobre las heridas y lugares con eczema.

Advertencias: Este producto no debe ser utilizado para los dolores agudos. En los pacientes asmáticos este producto, se debe utilizar con extrema precaución.

Reacciones adversas: De vez en cuando pueden presentarse picazón local, enrojecimiento, dermatitis, piel caliente, manchas rojas, etc. Retire el parche inmediatamente y lave el área profusamente.

Interacciones: No han sido bien documentadas hasta el momento, pero si se presentan pueden ser similares a las del Piroxicam en gel.

Dosificación y Grupo Etario: Adultos y mayores de 14 años, aplicar 1 parche al día (1 parche cada 24 horas)

Vía de Administración: Tópica exclusivamente

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1
SC 7341 - 1
CO-SC-7341-1

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 de la Nueva forma farmacéutica
- Evaluación farmacológica de la Nueva concentración
- Dosificación

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar informes de seguridad post-mercadeo, especialmente lo relacionado con las reacciones de hipersensibilidad. Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe incluir las Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias de los AINEs, según el Acta No. 24 de 2005, numeral 2.10.4.

3.1.5.2. DURAX® FAST

Expediente : 20079362
Radicado : 2014082352
Fecha : 2014/07/08
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano
Fabricante : Laboratorio Franco Colombiano

Composición: Cada tableta masticable contiene:
Tadalafil 5 mg
Tadalafil 10 mg
Tadalafil 20 mg.

Forma farmacéutica: Tableta masticable

Indicaciones: Tratamiento de la disfunción eréctil.

Durax fast, por 5 mg, está indicado en el tratamiento diario de los signos y síntomas de la hiperplasia prostática benigna (BPH por sus siglas en inglés).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes del producto. Pacientes en tratamiento con nitratos orgánicos, Nitroglicerina o compuestos donantes de óxido nítrico. Pacientes con predisposición de retinopatía pigmentosa. Pacientes con Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica. Pacientes con

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

enfermedades cardio-vasculares en quienes la actividad sexual no está aconsejada por representar un riesgo potencial, dentro de las que se incluyen, antecedente reciente de Infarto agudo del Miocardio, Angina inestable o Angina estable secundaria a actividad sexual, Insuficiencia cardiaca igual o mayor al grado 2, de acuerdo a la clasificación de la *New York Heart Association* (NYHA por sus siglas en Inglés), Arritmias no controladas, Hipotensión o Hipertensión arteriales no controladas. Durax fast no se debe usar en pacientes con accidentes cerebro-vasculares de reciente aparición. El uso de Durax fasta no está indicado en los pacientes con insuficiencia hepática, renal o con trastornos de la coagulación.

Precauciones: Antes de iniciar cualquier tratamiento farmacológico para la disfunción eréctil con Durax fast, es necesario realizar una historia clínica y examen físico completos, con el fin de confirmar el diagnóstico y determinar la causa subyacente.

Se recomienda iniciar el tratamiento con Durax fast con la dosis más baja efectiva y de acuerdo a la evaluación médica. El ajuste de la dosis dependerá de la respuesta clínica referida por el usuario y el seguimiento médico posterior.

Durax fast no tiene efectos significativos sobre la presión arterial y/o la frecuencia cardiaca de adultos sanos. Sin embargo, antes de iniciar cualquier tratamiento farmacológico para la disfunción eréctil, se debe evaluar el estado cardiovascular del paciente, debido a que existe un grado de riesgo cardíaco asociado con la actividad sexual. Durax fast tiene propiedades vasodilatadoras, lo cual puede producir una disminución ligera y transitoria de la presión sanguínea y puede potenciar el efecto hipotensor de los nitratos o de los medicamentos alfa-1-bloqueadores.

Los consumos de alcohol en cantidades mayores a 0.5 gramos/Kilogramo de peso, concomitantes a la ingesta de Durax fast, pueden producir una disminución de las cifras de tensión arterial. Se recomienda el consumo mínimo de Alcohol, cuando el paciente esté en tratamiento con Durax fast.
Los pacientes con antecedentes de enfermedad ácido-péptica o úlcera gastroduodenal, requieren de seguimiento durante el tratamiento con Durax fast. Ante la exacerbación de síntomas asociados a esta condición, se debe suspender el medicamento.

Durax fast no tiene efectos significativos sobre el sistema de coagulación. Los pacientes que tienen trastornos controlados de la coagulación, pueden recibir tratamiento con Durax fast, siempre y cuando los beneficios superen los riesgos y bajo el estricto criterio médico. Este tipo de personas requieren de un monitoreo clínico estrecho. En caso de que se presenten manifestaciones asociadas a sangrado o disfunción hematológica, se debe suspender inmediatamente el tratamiento.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Los pacientes con insuficiencia hepática o renal, clasificadas como leves, pueden recibir tratamiento con Durax fast, siempre y cuando los beneficios superen los riesgos y bajo el estricto criterio médico. No se recomienda el uso de Durax fast en pacientes con valores de depuración de creatinina menores a 30 ml/min o en aquellos por cuya función hepática, se hallen clasificados como Child-Pugh grado C.

Durax fast se debe administrar con precaución en personas mayores de 60 años; se recomienda la evaluación cardiovascular previa y no exceder de una tableta en el día.

El uso de inhibidores de la PDE-5 se ha asociado a alteraciones transitorias de la visión del paciente, como resultado de una inhibición cruzada con la PDE-6. Tadalafil es un inhibidor altamente selectivo por la PDE-5, por lo cual no tiene efectos significativos sobre la visión del paciente. Se debe informar al usuario de que en caso de presentar una alteración visual súbita en medio del tratamiento con Durax fast, debe suspender el medicamento y consultar con un médico inmediatamente.

Los pacientes con deformidades anatómicas del pene o enfermedad de Peyronie, deben tener una valoración médica previa al inicio del tratamiento con Durax fast. Estos pacientes tienen un riesgo mayor de priapismo secundario al uso de inhibidores de PDE-5. Estos pacientes pueden recibir tratamiento con Durax fast, si el criterio médico apoya el beneficio del medicamento.

Los pacientes con anemia, mieloma múltiple o leucemia, tienen un mayor riesgo de presentar un priapismo secundario al uso de inhibidores de PDE-5. En estos pacientes se recomienda el tratamiento con la menor dosis efectiva de Durax fast y posterior al concepto médico que soporte el beneficio del medicamento.

Reacciones adversas:

Durax fast es un medicamento muy bien tolerado. La incidencia general de eventos adversos asociados a Tadalafil oscila entre 2 y 10% en las investigaciones disponibles y en todas ellas, estos han sido reportados como leves y moderados, pero no serios. Los eventos adversos más frecuentes son: Cefalea (11%-15%), dispepsia (4%-10%) enrojecimiento facial (2%-3%), congestión nasal (2%-3%) y dolor de espalda (3%-6%). Infrecuentemente se ha reportado cansancio y fatiga. El priapismo y la alteración de la visión, son eventos muy poco frecuentes, que se han reportado en algunas series de investigación como casos excepcionales y aislados.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Durax fast no produce alteraciones de los parámetros de laboratorio y/o de electrocardiograma, así como tampoco exhibe modificaciones de los signos vitales del usuario.

Interacciones: Durax fast no debe administrarse en forma concomitante con nitratos orgánicos, Nitroglicerina o compuestos donantes de óxido nítrico.

Durax fast puede incrementar los niveles y/o los efectos sobre las cifras de tensión arterial de los medicamentos alfa-1-bloqueadores como Prazosina, Terazosina, Silodosina, Doxazosina o Tamsulosina.

Los inhibidores del complejo CYP3A4, pueden aumentar los niveles y/o los efectos de Durax fast. Dentro de esta categoría se hallan Ketoconazol, Fluconazol, Itraconazol, Eritromicina, Claritromicina, Cimetidina, Ritonavir, Idinavir, Saquinavir y Atazanavir.

La administración de Durax fast, no altera los niveles y/o los efectos de Warfarina.

Dosificación y Grupo Etario: Adultos mayores de 18 años.

Posología: Según prescripción médica

Uso según necesidad: Tomar una (1) tableta de Durax fast por vía oral, treinta minutos antes de la relación sexual prevista. Se sugiere iniciar con la dosis de 10 mg, la cual se podrá aumentar a 20 mg, de acuerdo con la eficacia y tolerabilidad individual. No se recomienda una nueva ingesta de Durax fast, antes de que hayan transcurrido 24 horas desde la última toma. Tadalafil en uso según necesidad ha demostrado mejorar la función eréctil hasta 36 horas después de su administración.

Uso una vez al día: Tomar una (1) tableta de Durax fast por vía oral una vez cada día. Se recomienda usar la dosis más baja de Durax (5 mg) cuando se inicia el tratamiento. El ajuste o mantenimiento de la dosis dependerá de la respuesta clínica del paciente y de la valoración médica.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la nueva forma farmacéutica, tableta masticable, para el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición: Cada tableta masticable contiene:

Tadalafil 10 mg
Tadalafil 20 mg.

Forma farmacéutica: Tableta masticable.

Indicaciones: Tratamiento de la disfunción eréctil.

<u>No se acepta la indicación</u> "Durax® fast, por 5 mg, está indicado en el tratamiento diario de los signos y síntomas de la hiperplasia prostática benigna (BPH por sus siglas en inglés)." por cuanto no se presenta evidencia de la utilidad y seguridad para la misma. Por lo anterior debe retirar de la Dosificación lo relacionado con esta indicación.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes del producto. Pacientes en tratamiento con nitratos orgánicos, Nitroglicerina o compuestos donantes de óxido nítrico. Pacientes con predisposición de retinopatía pigmentosa. Pacientes con Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica. Pacientes con enfermedades cardio-vasculares en quienes la actividad sexual no está aconsejada por representar un riesgo potencial, dentro de las que se incluyen, antecedente reciente de Infarto agudo del Miocardio, Angina inestable o Angina estable secundaria a actividad sexual, Insuficiencia cardiaca igual o mayor al grado 2, de acuerdo a la clasificación de la *New York Heart Association* (NYHA por sus siglas en Inglés), Arritmias no controladas, Hipotensión o Hipertensión arteriales no controladas. Durax fast no se debe usar en pacientes con accidentes cerebro-vasculares de reciente aparición. El uso de Durax fasta no está indicado en los pacientes con insuficiencia hepática, renal o con trastornos de la coagulación.

Precauciones: Antes de iniciar cualquier tratamiento farmacológico para la disfunción eréctil con Durax® fast, es necesario realizar una historia clínica y examen físico completos, con el fin de confirmar el diagnóstico y determinar la causa subyacente.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Se recomienda iniciar el tratamiento con Durax® fast con la dosis más baja efectiva y de acuerdo a la evaluación médica. El ajuste de la dosis dependerá de la respuesta clínica referida por el usuario y el seguimiento médico posterior.

Durax® fast no tiene efectos significativos sobre la presión arterial y/o la frecuencia cardiaca de adultos sanos. Sin embargo, antes de iniciar cualquier tratamiento farmacológico para la disfunción eréctil, se debe evaluar el estado cardiovascular del paciente, debido a que existe un grado de riesgo cardíaco asociado con la actividad sexual. Durax® fast tiene propiedades vasodilatadoras, lo cual puede producir una disminución ligera y transitoria de la presión sanguínea y puede potenciar el efecto hipotensor de los nitratos o de los medicamentos alfa-1-bloqueadores.

Los consumos de alcohol en cantidades mayores a 0.5 gramos/Kilogramo de peso, concomitantes a la ingesta de Durax® fast, pueden producir una disminución de las cifras de tensión arterial. Se recomienda el consumo mínimo de Alcohol, cuando el paciente esté en tratamiento con Durax® fast.
Los pacientes con antecedentes de enfermedad ácido-péptica o úlcera gastroduodenal, requieren de seguimiento durante el tratamiento con Durax® fast. Ante la exacerbación de síntomas asociados a esta condición, se debe suspender el medicamento.

Durax® fast no tiene efectos significativos sobre el sistema de coagulación. Los pacientes que tienen trastornos controlados de la coagulación, pueden recibir tratamiento con Durax fast, siempre y cuando los beneficios superen los riesgos y bajo el estricto criterio médico. Este tipo de personas requieren de un monitoreo clínico estrecho. En caso de que se presenten manifestaciones asociadas a sangrado o disfunción hematológica, se debe suspender inmediatamente el tratamiento.

Los pacientes con insuficiencia hepática o renal, clasificadas como leves, pueden recibir tratamiento con Durax® fast, siempre y cuando los beneficios superen los riesgos y bajo el estricto criterio médico. No se recomienda el uso de Durax® fast en pacientes con valores de depuración de creatinina menores a 30 mL/min o en aquellos por cuya función hepática, se hallen clasificados como Child-Pugh grado C.

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Durax® fast se debe administrar con precaución en personas mayores de 60 años; se recomienda la evaluación cardiovascular previa y no exceder de una tableta en el día.

El uso de inhibidores de la PDE-5 se ha asociado a alteraciones transitorias de la visión del paciente, como resultado de una inhibición cruzada con la PDE-6. Tadalafil es un inhibidor altamente selectivo por la PDE-5, por lo cual no tiene efectos significativos sobre la visión del paciente. Se debe informar al usuario de que en caso de presentar una alteración visual súbita en medio del tratamiento con Durax fast, debe suspender el medicamento y consultar con un médico inmediatamente.

Los pacientes con deformidades anatómicas del pene o enfermedad de Peyronie, deben tener una valoración médica previa al inicio del tratamiento con Durax® fast. Estos pacientes tienen un riesgo mayor de priapismo secundario al uso de inhibidores de PDE-5. Estos pacientes pueden recibir tratamiento con Durax® fast, si el criterio médico apoya el beneficio del medicamento.

Los pacientes con anemia, mieloma múltiple o leucemia, tienen un mayor riesgo de presentar un priapismo secundario al uso de inhibidores de PDE-5. En estos pacientes se recomienda el tratamiento con la menor dosis efectiva de Durax® fast y posterior al concepto médico que soporte el beneficio del medicamento.

Reacciones adversas:

Durax fast es un medicamento muy bien tolerado. La incidencia general de eventos adversos asociados a Tadalafil oscila entre 2 y 10% en las investigaciones disponibles y en todas ellas, estos han sido reportados como leves y moderados, pero no serios. Los eventos adversos más frecuentes son: Cefalea (11%-15%), dispepsia (4%-10%) enrojecimiento facial (2%-3%), congestión nasal (2%-3%) y dolor de espalda (3%-6%). Infrecuentemente se ha reportado cansancio y fatiga. El priapismo y la alteración de la visión, son eventos muy poco frecuentes, que se han reportado en algunas series de investigación como casos excepcionales y aislados.

Durax® fast no produce alteraciones de los parámetros de laboratorio y/o de electrocardiograma, así como tampoco exhibe modificaciones de los signos vitales del usuario.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Interacciones: Durax® fast no debe administrarse en forma concomitante con nitratos orgánicos, Nitroglicerina o compuestos donantes de óxido nítrico.

Durax® fast puede incrementar los niveles y/o los efectos sobre las cifras de tensión arterial de los medicamentos alfa-1-bloqueadores como Prazosina, Terazosina, Silodosina, Doxazosina o Tamsulosina.

Los inhibidores del complejo CYP3A4, pueden aumentar los niveles y/o los efectos de Durax® fast. Dentro de esta categoría se hallan Ketoconazol, Fluconazol, Itraconazol, Eritromicina, Claritromicina, Cimetidina, Ritonavir, Idinavir, Saquinavir y Atazanavir.

La administración de Durax® fast, no altera los niveles y/o los efectos de Warfarina.

Dosificación y Grupo Etario: Adultos mayores de 18 años.

Posología: Según prescripción médica.

Uso según necesidad: Tomar una (1) tableta de Durax® fast por vía oral, treinta minutos antes de la relación sexual prevista. Se sugiere iniciar con la dosis de 10 mg, la cual se podrá aumentar a 20 mg, de acuerdo con la eficacia y tolerabilidad individual. No se recomienda una nueva ingesta de Durax® fast, antes de que hayan transcurrido 24 horas desde la última toma. Tadalafil en uso según necesidad ha demostrado mejorar la función eréctil hasta 36 horas después de su administración.

Vía de Administración: Oral.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 7.9.0.0.N40

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 Nº 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.1.5.3. GYNOCANESTEN®

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.º 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Expediente : 20079614
Radicado : 2014085569
Fecha : 2014/07/15
Interesado : Bayer S.A.
Fabricante : Catalent France Beinheim S.A

Composición: Cada óvulo de gelatina blanda contiene clotrimazol 500 mg

Forma farmacéutica: Ovulo de gelatina blanda

Indicaciones: Antimicótico de uso vaginal

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la(s) sustancia(s) activa(s) o a cualquiera de los excipientes

Precauciones y Advertencias: Si la paciente presenta fiebre (temperatura de 38°C o superior), dolor abdominal bajo, dolor de espalda, flujo vaginal con mal olor, náuseas, hemorragia vaginal y/o dolor en hombros asociado, la paciente deberá consultar a un médico.
En general:

– Mantenga el medicamento fuera del alcance de los niños. Evite el contacto con los ojos.
– No lo ingiera.
Clotrimazol crema puede reducir la efectividad y la seguridad de los productos de látex como condones y diafragmas cuando es aplicada en el área de los genitales (mujeres: intravaginalmente, labios y área adyacente de la vulva; hombres: prepucio y glande del pene).

Reacciones adversas: Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso post aprobación de clotrimazol. Como estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible determinar confiablemente su frecuencia.
Desórdenes del sistema inmunológico:

Reacción alérgica (síncope, hipotensión, disnea, urticaria)
Desórdenes del sistema reproductivo y del seno:
Descamación genital, prurito, sarpullido, edema, eritema, incomodidad, ardor, irritación, dolor pélvico, hemorragia vaginal

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Desórdenes gastrointestinales:
Dolor abdominal

Interacciones: La medicación concomitante con clotrimazol vaginal y tacrolimus oral (FK-506; inmunosupresor) podría conducir a aumento de los niveles en plasma de tacrolimus y lo mismo ocurre con sirolimus. A las pacientes se les deberá por lo tanto monitorear exhaustivamente en cuanto a síntomas de sobredosis de tacrolimus o de sirolimus, si es necesario mediante la determinación de los niveles en plasma respectivos.

Dosificación y Grupo Etario: 1 óvulo blando introducido en la vagina profundamente en la noche.
Previsto para ser utilizado por mujeres adultas de 18 a 60 años.

Vía de Administración: Vaginal

Condición de Venta: Venta Libre

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica (Ovulo de gelatina blanda).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la forma farmacéutica Óvulo de gelatina blanda, para el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada óvulo de gelatina blanda contiene clotrimazol 500 mg

Forma farmacéutica: Ovulo de gelatina blanda

Indicaciones: Antimicótico de uso vaginal

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la(s) sustancia(s) activa(s) o a cualquiera de los excipientes

Precauciones y Advertencias: Si la paciente presenta fiebre (temperatura de 38°C o superior), dolor abdominal bajo, dolor de espalda, flujo vaginal con mal olor, náuseas, hemorragia vaginal y/o dolor en hombros asociado, la paciente deberá consultar a un médico.

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

En general:

– Mantenga el medicamento fuera del alcance de los niños. Evite el contacto con los ojos.
– No lo ingiera.
Clotrimazol crema puede reducir la efectividad y la seguridad de los productos de látex como condones y diafragmas cuando es aplicada en el área de los genitales (mujeres: intravaginalmente, labios y área adyacente de la vulva; hombres: prepucio y glande del pene).

Reacciones adversas: Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso post aprobación de clotrimazol. Como estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible determinar confiablemente su frecuencia.
Desórdenes del sistema inmunológico:

Reacción alérgica (síncope, hipotensión, disnea, urticaria)
Desórdenes del sistema reproductivo y del seno:
Descamación genital, prurito, sarpullido, edema, eritema, incomodidad, ardor, irritación, dolor pélvico, hemorragia vaginal
Desórdenes gastrointestinales:
Dolor abdominal

Interacciones: La medicación concomitante con clotrimazol vaginal y tacrolimus oral (FK-506; inmunosupresor) podría conducir a aumento de los niveles en plasma de tacrolimus y lo mismo ocurre con sirolimus. A las pacientes se les deberá por lo tanto monitorear exhaustivamente en cuanto a síntomas de sobredosis de tacrolimus o de sirolimus, si es necesario mediante la determinación de los niveles en plasma respectivos.

Dosificación y Grupo Etario: 1 óvulo blando introducido en la vagina profundamente en la noche.
Previsto para ser utilizado por mujeres adultas de 18 a 60 años.

Vía de Administración: Vaginal

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 Nº 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1
SC 7341 - 1
CO-SC-7341-1

3.1.5.4. DAFLON® 1000mg, SUSPENSIÓN ORAL

Expediente : 20079787
Radicado : 2014087585
Fecha : 2014/07/17
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.
Fabricante : Unither Liquid Manufacturing

Composición: Cada sachet de 10 mL de Daflon 1000 mg contiene:

Fracción flavonoide purificada y micronizada: 1000 mg

Correspondiendo a:

Diosmina: 90%……900 mg

Flavonoides expresados en hesperidina: 10% ……..100 mg

Forma farmacéutica: Suspensión oral

Presentaciones comerciales: Envases conteniendo 5, 10, 20, 30, 40, 50 y 60 sachets

Indicaciones:
- Tratamiento de los síntomas en relación a la insuficiencia venolinfática (piernas pesadas, dolores, síndrome de "piernas inquietas" en primodecúbito).

- Tratamiento de los signos funcionales relacionados con la crisis hemorroidal.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las sustancias activas o a alguno de los excipientes.

Precauciones: La administración de este producto no imposibilita el tratamiento específico de otras enfermedades anales.

Si los síntomas no disminuyen rápidamente, debe practicarse un examen proctológico y el tratamiento debe ser revisado.

Advertencias: La administración de este producto no imposibilita el tratamiento específico de otras enfermedades anales.

Si los síntomas no disminuyen rápidamente, debe practicarse un examen proctológico y el tratamiento debe ser revisado.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Reacciones adversas: Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas y se clasifican utilizando la siguiente frecuencia.

Muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100); raras (≥1/10000 a <1/1000); muy raras (<1/10000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema nervioso
Raras: mareos, dolor de cabeza, malestar.

Trastornos gastrointestinales
Frecuentes: diarrea, dispepsia, náuseas, vómitos.
Poco frecuentes: colitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Raras: erupción cutánea, prurito, urticaria
Frecuencia no conocida: edema aislado de la cara, labios y párpados. Excepcionalmente, edema de Quincke.

Interacciones: No se han realizado estudios de interacciones. No obstante, no se ha notificado ningún caso de interacción con otros fármacos desde la comercialización del producto.

Dosificación y Grupo Etario: Posología usual: Un sachet por día preferiblemente por la mañana.

Crisis hemorroidal: 3 sachets al día durante los primeros cuatro días y después 2 sachets al día durante tres días.

Agitar bien el sachet antes de usar.

Vía de Administración: Vía oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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 de la Nueva forma farmacéutica
- Aprobación de la información para prescribir

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el producto de la referencia debe ser clasificado como un producto fitoterapéutico, por lo que se recomienda realizar una sesión conjunta con la Sala Especializada de Productos Fitoterapéuticos y Suplementos Dietarios.

3.1.5.5. IFAXIM® 550mg CBG

Expediente : 20080133
Radicado : 2014091113
Fecha : 2014/07/24
Interesado : Procaps S.A.
Fabricante : Procaps S.A.

Composición: Cada cápsula blanda de gelatina contiene rifaximina 550 mg

Forma farmacéutica: Cápsula blanda de gelatina (CBG)

Presentaciones comerciales: Caja por 14 cápsulas blandas de gelatina.

Indicaciones: Tratamiento de infecciones intestinales agudas y crónicas por bacterias Gram positivas y Gram negativas sensibles a la Rifaximina.

- En la profilaxis pre y postquirúrgica de infección durante cirugía del tracto gastrointestinal.
- Coadyuvante en el tratamiento de hiperamonemia (Encefalopatía hepática)

Contraindicaciones:
- Hipersensibilidad a la rifaximina.
- Casos de obstrucción intestinal con posible lesión ulcerosa (parcial o severa) durante tratamientos prolongados a altas dosis y cuando existan lesiones en la mucosa intestinal, una pequeña porción del producto puede ser absorbida (<1%), produciendo coloración roja de la orina mientras se elimina todo el producto.
- El tratamiento en embarazadas y pacientes de la primera infancia debe ser administrado sólo en casos de extrema necesidad y bajo estrecha supervisión médica.

Precauciones:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

- En caso de que se desarrollen microorganismos resistentes al antibiótico, el tratamiento debe interrumpirse e instituirse un tratamiento adecuado.
- En tratamientos prolongados a dosis elevadas, o cuando existen lesiones de la mucosa intestinal, el producto puede ser absorbido (menos del 1% de la dosis administrada), lo que puede provocar una coloración rojo-rosado a la orina; esto depende exclusivamente del ingrediente activo, que como la mayoría de los antibióticos de la familia de las rifamicinas es de color rojo-anaranjado.

Advertencias: Durante tratamientos prolongados a altas dosis y cuando existan lesiones en la mucosa intestinal, una pequeña porción del producto puede ser absorbida (<1%), produciendo coloración roja de la orina mientras se elimina todo el producto.

Reacciones adversas: -Los estudios clínicos han demostrado una buena tolerancia. Ocasionalmente se presenta náusea que no hace necesario interrumpir el tratamiento. Con dosis elevadas puede producir reacciones cutáneas tipo urticaria.

Interacciones: Por absorberse menos del 1% no se describe interacción farmacológica sistémica alguna.

Dosificación y Grupo Etario: Dosis habitual en adultos: 1 Cápsula Blanda de Gelatina cada 12 horas

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

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

Composición: Cada cápsula blanda de gelatina contiene rifaximina 550 mg

Forma farmacéutica: Cápsula blanda de gelatina (CBG)

Indicaciones:

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

- Tratamiento de infecciones intestinales agudas por bacterias Gram positivas y Gram negativas sensibles a la Rifaximina.
- En la profilaxis de la infección durante cirugía del tracto gastrointestinal.
- Coadyuvante en el tratamiento de hiperamonemia (Encefalopatía hepática)

Contraindicaciones:
- Hipersensibilidad a la rifaximina o a rifampicinas
- Casos de obstrucción intestinal con posible lesión ulcerosa (parcial o severa) durante tratamientos prolongados a altas dosis y cuando existan lesiones en la mucosa intestinal, una pequeña porción del producto puede ser absorbida (<1%), produciendo coloración roja de la orina mientras se elimina todo el producto.
- El tratamiento en embarazadas y pacientes de la primera infancia debe ser administrado sólo en casos de extrema necesidad y bajo estrecha supervisión médica

Precauciones:
- En caso de que se desarrollen microorganismos resistentes al antibiótico, el tratamiento debe interrumpirse e instituirse un tratamiento adecuado.
- En tratamientos prolongados a dosis elevadas, o cuando existen lesiones de la mucosa intestinal, el producto puede ser absorbido (menos del 1% de la dosis administrada), lo que puede provocar una coloración rojo-rosado a la orina; esto depende exclusivamente del ingrediente activo, que como la mayoría de los antibióticos de la familia de las rifamicinas es de color rojo-anaranjado.

Advertencias: Durante tratamientos prolongados a altas dosis y cuando existan lesiones en la mucosa intestinal, una pequeña porción del producto puede ser absorbida (<1%), produciendo coloración roja de la orina mientras se elimina todo el producto.

Reacciones adversas: Los estudios clínicos han demostrado una buena tolerancia. Ocasionalmente se presenta náusea que no hace necesario interrumpir el tratamiento. Con dosis elevadas puede producir reacciones cutáneas tipo urticaria.

Interacciones: Por absorberse menos del 1% no se describe interacción farmacológica sistémica alguna.

Dosificación y Grupo Etario: Dosis habitual en adultos: 1 Cápsula Blanda de Gelatina cada 12 horas.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1
SC 7341 - 1
CO-SC-7341-1

Vía de Administración: Oral.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 4.1.1.1.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 Nº 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.1.6. NUEVA CONCENTRACIÓN

3.1.6.1. NEWSMEC®

Expediente : 20079346
Radicado : 2014082093
Fecha : 2014/07/08
Interesado : BCN Medical S.A.
Fabricante : Nanjing Baijingyu Pharmaceutical Co.,LTD.

Composición:
Cada frasco contiene (g/frasco):
Diosmectita 6 g/ 60 mL, Diosmectita 9 g/ 90 mL (Cada mL contiene 0.1 g de Diosmectita)

Forma Farmacéutica: Suspensión

Presentaciones comerciales: Frasco x 60mL, Frasco x 90mL

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de los procesos diarreicos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento; insuficiencia renal.

Precauciones: El medicamento debe ser coadyuvante en el manejo de las diarreas y en ningún caso reemplaza o sustituye la primera elección que corresponde a las sales de rehidratación.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Advertencias: Si los trastornos no desaparecen al cabo de 7 días o se asocian a fiebre o vómitos, consultar con el médico.

Reacciones adversas: Si se sobre dosifica es factible que se produzca estreñimiento

Interacciones: Puede modificar la biodisponibilidad de algunos medicamentos, por lo tanto se recomienda tomarlos dos horas antes o después de su administración.

Dosificación y Grupo Etario:

- Menores de 1 año
  10 mL 3 veces al día
- De 1 a 2 años
  10 a 20 mL 3 veces al día
- Mayores de 2 años
  20 a 30 mL 3 veces al día
- Adultos
  30 mL 3 veces al día

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 la aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva concentración para el producto de la referencia.

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

Composición:
Cada frasco contiene (g/frasco):
Diosmectita 6 g/ 60 mL, Diosmectita 9 g/ 90 mL (Cada mL contiene 0.1 g de Diosmectita)

Forma Farmacéutica: Suspensión

Presentaciones comerciales: Frasco x 60mL, Frasco x 90mL

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de los procesos diarreicos.

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento; insuficiencia renal.

Precauciones: El medicamento debe ser coadyuvante en el manejo de las diarreas y en ningún caso reemplaza o sustituye la primera elección que corresponde a las sales de rehidratación.

Advertencias: Si los trastornos no desaparecen al cabo de 7 días o se asocian a fiebre o vómitos, consultar con el médico.

Reacciones adversas: Si se sobre dosifica es factible que se produzca estreñimiento

Interacciones: Puede modificar la biodisponibilidad de algunos medicamentos, por lo tanto se recomienda tomarlos dos horas antes o después de su administración.

Dosificación y Grupo Etario:

- **Menores de 1 año**
  10 mL 3 veces al día
- **De 1 a 2 años**
  10 a 20 mL 3 veces al día
- **Mayores de 2 años**
  20 a 30 mL 3 veces al día
- **Adultos**
  30 mL 3 veces al día

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta Libre

Norma Farmacológica: 8.1.2.0.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 Nº 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.1.6.2. ZOVILAM PED DT®

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Expediente : 20079800
Radicado : 2014087760
Fecha : 2014/07/17
Interesado : Laboratories VIHCorp Ltda.
Fabricante : Mylan Laboratories Ltd

Composición: Cada tableta dispersable contiene lamivudina 30 mg, zidovudina 60 mg

Forma farmacéutica: Tableta dispersable

Presentaciones comerciales: Frasco de HDPE de 60 unidades.

Indicaciones: Lamivudina más Zidovudina 30 mg / 60 mg está indicado en el tratamiento combinado antiviral de niños infectados por virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

Deben tenerse en consideración las pautas oficiales para el tratamiento del VIH-1 (por ejemplo, las establecidas por la OMS)

Este producto está destinado para su uso en niños. Sin embargo, se proporciona información de seguridad con respecto a problemas de salud en adultos, como enfermedades hepáticas, embarazo y lactancia, para permitir el acceso pleno a toda la información relevante

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes; Todo pacientes debe tener el diagnóstico del SIDA o de CAS confirmado por laboratorio. Uso exclusivo de especialista; madres en periodo de lactancia

Adminístrese con precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis, embarazo, insuficiencia renal o hepática, pacientes que requieran ánimo vigilante

Zidovudina está contraindicada en pacientes con recuentos de neutrófilos anormalmente bajos (<0,75 x 109/L) o niveles de hemoglobina anormalmente bajos (<7,5 g/dL o 4,65 mmol/L).

Precauciones: Se incluyen en esta sección las advertencias y precauciones especiales relativas tanto a lamivudina como a zidovudina. No hay advertencias y precauciones adicionales relativas a la combinación Lamivudina más Zidovudina 30 mg / 60 mg

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Cuando sea necesario ajustar la dosis, se recomienda administrar preparaciones de lamivudina y zidovudina por separado. En estos casos el médico deberá remitirse a la información de prescripción individual de estos medicamentos.

Los pacientes deben ser advertidos sobre el riesgo que supone la automedicación conjunta.

Infecciones oportunistas: Los pacientes que reciben Lamivudina más Zidovudina 30 mg/60 mg o cualquier otra terapia antirretroviral pueden continuar desarrollando infecciones oportunistas y otras omplicaciones de la infección por VIH. Por consiguiente, los pacientes deberán permanecer bajo estrecha observación clínica por médicos experimentados en el tratamiento de infección por el VIH.

Transmisión de VIH: Deberá informarse a los pacientes de que el tratamiento antirretroviral actual, incluyendo Lamivudina más Zidovudina 30 mg / 60 mg, no ha demostrado prevenir el riesgo de transmisión del VIH a otras personas por vía sexual o contaminación sanguínea. Se deberán seguir tomando las precauciones adecuadas.

Reacciones adversas hematológicas: Se puede esperar la aparición de anemia, neutropenia y leucopenia (por lo general, secundaria a neutropenia) en pacientes tratados con zidovudina. Estos efectos aparecían más frecuentemente a las dosis más elevadas de zidovudina (1200-1500 mg/día) y en pacientes con la función medular reducida antes del tratamiento, especialmente con enfermedad avanzada a por VIH. En consecuencia, los parámetros hematológicos se controlarán cuidadosamente en pacientes que reciben Lamivudina más Zidovudina 30 mg / 60 mg. Estos efectos hematológicos no se observan por lo general antes de las cuatro a seis semanas de tratamiento. En pacientes con enfermedad por el VIH sintomática avanzada, se recomienda generalmente que se realicen pruebas sanguíneas al menos cada dos semanas durante los primeros tres meses de tratamiento y al menos mensualmente posteriormente.

En pacientes con enfermedad por VIH inicial, es poco frecuente la aparición de reacciones adversas hematológicas. Dependiendo del estado general del paciente, pueden realizarse pruebas sanguíneas con menos frecuencia, por ejemplo, cada uno o tres meses. Además, puede requerirse ajustar la dosis de zidovudina si aparece anemia severa o mielosupresión durante el tratamiento con Lamivudina más Zidovudina 30 mg / 60 mg, o en pacientes con depresión ya existente de médula ósea, por ejemplo con niveles de hemoglobina < 9 g/dl (5,59 mmol/l) o recuento de neutrófilos < 1,0 x 109/l. Dado que el ajuste de dosis no es posible en Lamivudina más Zidovudina 30 mg / 60 mg, se deben utilizar preparaciones de zidovudina y lamivudina por separado. Los

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

médicos deberán remitirse a la información de prescripción individual de estos medicamentos.

Uso en el embarazo: Dado que los principios activos de Lamivudina más Zidovudina 30 mg / 60 mg pueden inhibir la replicación del ADN celular, su utilización, especialmente durante el primer trimestre de embarazo, representa un riesgo potencial para el feto.

Pancreatitis: En pacientes tratados con lamivudina y zidovudina, raramente han aparecido casos de pancreatitis. Sin embargo, no está claro si estos casos eran debidos al tratamiento antirretroviral o a la enfermedad por el VIH subyacente. El tratamiento con Lamivudina más Zidovudina 30 mg / 60 mg deberá interrumpirse inmediatamente si aparecen signos clínicos, síntomas o anormalidades de laboratorio indicativos de pancreatitis.

Acidosis láctica: Con el uso de análogos de nucleósidos se ha comunicado la aparición de acidosis láctica generalmente asociada a hepatomegalia y esteatosis hepática. Los síntomas iniciales (hiperlactatemia sintomática) incluyen síntomas digestivos benignos (náuseas, vómitos y dolor abdominal), malestar inespecífico, pérdida de apetito, pérdida de peso, síntomas respiratorios (respiración rápida y/o profunda) o síntomas neurológicos (incluyendo debilidad motora).

La acidosis láctica es causa de una elevada mortalidad y puede estar asociada a pancreatitis, fallo hepático o fallo renal. La acidosis láctica generalmente aparece después de unos pocos o varios meses de tratamiento. El tratamiento con análogos de nucleósidos debe interrumpirse si aparece hiperlactatemia sintomática y acidosis metabólica/láctica, hepatomegalia progresiva o una elevación rápida de los niveles de aminotransferasas. Deberá tenerse precaución cuando se administren análogos de nucleósidos a pacientes (en especial, mujeres obesas) con hepatomegalia, hepatitis u otros factores de riesgo conocidos de enfermedad hepática y esteatosis hepática (incluyendo determinados medicamentos y alcohol). Los pacientes con hepatitis C concomitante y tratados con interferón alfa y ribavirina pueden constituir un grupo de riesgo especial. Los pacientes que tienen un riesgo mayor deberán ser vigilados estrechamente.

Disfunción mitocondrial: Se ha demostrado in vitro e in vivo que los análogos de nucleótido y de nucleósido causan un grado variable de daño mitocondrial. Ha habido informes de disfunción mitocondrial en bebés VIH negativo expuestos in útero y/o post-parto a análogos de nucleósido. Los principales acontecimientos adversos notificados son trastornos hematológicos (anemia, neutropenia), trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estos acontecimientos son a menudo transitorios. Se

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1
SC 7341 - 1
CO-SC-7341-1

han notificado algunos trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente no se sabe si los trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Cualquier niño expuesto in útero a análogos de nucleótido o de nucleósido, incluso los niños VIH negativo, deben someterse a un seguimiento clínico y de laboratorio, y en caso de signos o síntomas relevantes debe ser minuciosamente investigada una posible disfunción mitocondrial. Estos hallazgos no afectan a las recomendaciones actuales nacionales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

Lipodistrofia: La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con una redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes con infección por VIH. Actualmente se desconocen las consecuencias de estos acontecimientos a largo plazo. El conocimiento sobre el mecanismo es incompleto. Se han propuesto como hipótesis una posible conexión entre lipomatosis visceral y el tratamiento con inhibidores de la proteasa (IPs) y entre lipoatrofia y el tratamiento con inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (INTIs). Se ha relacionado un mayor riesgo de lipodistrofia con factores del individuo tales como la edad avanzada, y con factores relacionados con el fármaco, tales como una larga duración del tratamiento antirretroviral, y trastornos metabólicos asociados. El examen clínico debe incluir una evaluación de los signos físicos de redistribución de la grasa. Se deben tener en cuenta los niveles de lípidos en suero y de glucosa en sangre, en condiciones de ayuno. Los trastornos lipídicos deben tratarse como se considere clínicamente apropiado.

Síndrome de Reconstitución Inmune: Cuando se instaura una terapia antirretroviral combinada, en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente, estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio de la terapia antirretroviral combinada. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son, retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas, y neumonía por *Pneumocystis carinii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario.

Enfermedad hepática: Si se utiliza lamivudina concomitantemente para el tratamiento del VIH y de la hepatitis B, información adicional relacionada con el empleo de lamivudina en el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B está disponible en la Ficha técnica de Zeffix.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

No se ha establecido la seguridad y eficacia de zidovudina en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos.

Los pacientes con hepatitis B o C crónica tratados con terapia antirretrovírica combinada tienen un mayor riesgo de reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. En caso de tratamiento antivírico concomitante para hepatitis B o C, por favor consúltese también la información relevante del producto para estos fármacos.

Si se interrumpe el tratamiento con Lamivudia y Zidovudina en pacientes co-infectados por el virus de la hepatitis B, se recomienda realizar un seguimiento periódico de las pruebas de función hepática y de los marcadores de la replicación del VHB de acuerdo a la práctica clínica habitual, ya que la retirada de lamivudina puede dar lugar a una exacerbación aguda de la hepatitis.

En pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, existe un incremento en la frecuencia de anormalidades de la función hepática durante el tratamiento antirretroviral combinado, y deberían ser controlados de acuerdo con la práctica clínica habitual. Si existe evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en estos pacientes, se debe considerar la interrupción o suspensión del tratamiento.

Osteonecrosis: Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC), aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticoesteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

Advertencias: Se incluyen en esta sección las advertencias y precauciones especiales relativas tanto a lamivudina como a zidovudina. No hay advertencias y precauciones adicionales relativas a la combinación Lamivudina más Zidovudina 30 mg / 60 mg

Cuando sea necesario ajustar la dosis, se recomienda administrar preparaciones de lamivudina y zidovudina por separado. En estos casos el médico deberá remitirse a la información de prescripción individual de estos medicamentos.

Los pacientes deben ser advertidos sobre el riesgo que supone la automedicación conjunta.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Infecciones oportunistas: Los pacientes que reciben Lamivudina más Zidovudina 30 mg / 60 mg o cualquier otra erapia antirretroviral pueden continuar desarrollando infecciones oportunistas y otras omplicaciones de la infección por VIH. Por consiguiente, los pacientes deberán permanecer bajo estrecha observación clínica por médicos experimentados en el tratamiento de infección por el VIH.

Transmisión de VIH: Deberá informarse a los pacientes de que el tratamiento antirretroviral actual, incluyendo Lamivudina más Zidovudina 30 mg / 60 mg, no ha demostrado prevenir el riesgo de transmisión del VIH a otras personas por vía sexual o contaminación sanguínea. Se deberán seguir tomando las precauciones adecuadas.

Reacciones adversas hematológicas: Se puede esperar la aparición de anemia, neutropenia y leucopenia (por lo general, secundaria a neutropenia) en pacientes tratados con zidovudina. Estos efectos aparecían más frecuentemente a las dosis más elevadas de zidovudina (1200-1500 mg/día) y en pacientes con la función medular reducida antes del tratamiento, especialmente con enfermedad avanzada a por VIH. En consecuencia, los parámetros hematológicos se controlarán cuidadosamente en pacientes que reciben Lamivudina más Zidovudina 30 mg / 60 mg. Estos efectos hematológicos no se observan por lo general antes de las cuatro a seis semanas de tratamiento. En pacientes con enfermedad por el VIH sintomática avanzada, se recomienda generalmente que se realicen pruebas sanguíneas al menos cada dos semanas durante los primeros tres meses de tratamiento y al menos mensualmente posteriormente.

En pacientes con enfermedad por VIH inicial, es poco frecuente la aparición de reacciones adversas hematológicas. Dependiendo del estado general del paciente, pueden realizarse pruebas sanguíneas con menos frecuencia, por ejemplo, cada uno o tres meses. Además, puede requerirse ajustar la dosis de zidovudina si aparece anemia severa o mielosupresión durante el tratamiento con Lamivudina más Zidovudina 30 mg / 60 mg, o en pacientes con depresión ya existente de médula ósea, por ejemplo con niveles de hemoglobina < 9 g/dl (5,59 mmol/l) o recuento de neutrófilos < 1,0 x 109/l. Dado que el ajuste de dosis no es posible en Lamivudina más Zidovudina 30 mg / 60 mg, se deben utilizar preparaciones de zidovudina y lamivudina por separado. Los médicos deberán remitirse a la información de prescripción individual de estos medicamentos.

Uso en el embarazo: Dado que los principios activos de Lamivudina más Zidovudina 30 mg / 60 mg pueden inhibir la replicación del ADN celular, su utilización, especialmente durante el primer trimestre de embarazo, representa un riesgo potencial para el feto.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Pancreatitis: En pacientes tratados con lamivudina y zidovudina, raramente han aparecido casos de pancreatitis. Sin embargo, no está claro si estos casos eran debidos al tratamiento antirretroviral o a la enfermedad por el VIH subyacente. El tratamiento con Lamivudina más Zidovudina 30 mg / 60 mg deberá interrumpirse inmediatamente si aparecen signos clínicos, síntomas o anormalidades de laboratorio indicativos de pancreatitis.

Acidosis láctica: Con el uso de análogos de nucleósidos se ha comunicado la aparición de acidosis láctica generalmente asociada a hepatomegalia y esteatosis hepática. Los síntomas iniciales (hiperlactatemia sintomática) incluyen síntomas digestivos benignos (náuseas, vómitos y dolor abdominal), malestar inespecífico, pérdida de apetito, pérdida de peso, síntomas respiratorios (respiración rápida y/o profunda) o síntomas neurológicos (incluyendo debilidad motora).

La acidosis láctica es causa de una elevada mortalidad y puede estar asociada a pancreatitis, fallo hepático o fallo renal. La acidosis láctica generalmente aparece después de unos pocos o varios meses de tratamiento. El tratamiento con análogos de nucleósidos debe interrumpirse si aparece hiperlactatemia sintomática y acidosis metabólica/láctica, hepatomegalia progresiva o una elevación rápida de los niveles de aminotransferasas. Deberá tenerse precaución cuando se administren análogos de nucleósidos a pacientes (en especial, mujeres obesas) con hepatomegalia, hepatitis u otros factores de riesgo conocidos de enfermedad hepática y esteatosis hepática (incluyendo determinados medicamentos y alcohol). Los pacientes con hepatitis C concomitante y tratados con interferón alfa y ribavirina pueden constituir un grupo de riesgo especial. Los pacientes que tienen un riesgo mayor deberán ser vigilados estrechamente.

Disfunción mitocondrial: Se ha demostrado in vitro e in vivo que los análogos de nucleótido y de nucleósido causan un grado variable de daño mitocondrial. Ha habido informes de disfunción mitocondrial en bebés VIH negativo expuestos in útero y/o post-parto a análogos de nucleósido. Los principales acontecimientos adversos notificados son trastornos hematológicos (anemia, neutropenia), trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estos acontecimientos son a menudo transitorios. Se han notificado algunos trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente no se sabe si los trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Cualquier niño expuesto in útero a análogos de nucleótido o de nucleósido, incluso los niños VIH negativo, deben someterse a un seguimiento clínico y de laboratorio, y en caso de signos o síntomas relevantes debe ser minuciosamente investigada una posible disfunción mitocondrial. Estos hallazgos no afectan a las recomendaciones actuales nacionales para utilizar

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

Lipodistrofia: La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con una redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes con infección por VIH. Actualmente se desconocen las consecuencias de estos acontecimientos a largo plazo. El conocimiento sobre el mecanismo es incompleto. Se han propuesto como hipótesis una posible conexión entre lipomatosis visceral y el tratamiento con inhibidores de la proteasa (IPs) y entre lipoatrofia y el tratamiento con inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (INTIs). Se ha relacionado un mayor riesgo de lipodistrofia con factores del individuo tales como la edad avanzada, y con factores relacionados con el fármaco, tales como una larga duración del tratamiento antirretroviral, y trastornos metabólicos asociados. El examen clínico debe incluir una evaluación de los signos físicos de redistribución de la grasa. Se deben tener en cuenta los niveles de lípidos en suero y de glucosa en sangre, en condiciones de ayuno. Los trastornos lipídicos deben tratarse como se considere clínicamente apropiado.

Síndrome de Reconstitución Inmune: Cuando se instaura una terapia antirretroviral combinada, en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente, estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio de la terapia antirretroviral combinada. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son, retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas, y neumonía por *Pneumocystis carinii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario.

Enfermedad hepática: Si se utiliza lamivudina concomitantemente para el tratamiento del VIH y de la hepatitis B, información adicional relacionada con el empleo de lamivudina en el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B está disponible en la Ficha técnica de Zeffix.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de zidovudina en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos.

Los pacientes con hepatitis B o C crónica tratados con terapia antirretrovírica combinada tienen un mayor riesgo de reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. En caso de tratamiento antivírico concomitante para hepatitis

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

B o C, por favor consúltese también la información relevante del producto para estos fármacos.

Si se interrumpe el tratamiento con Lamivudia y Zidovudina en pacientes co-infectados por el virus de la hepatitis B, se recomienda realizar un seguimiento periódico de las pruebas de función hepática y de los marcadores de la replicación del VHB de acuerdo a la práctica clínica habitual, ya que la retirada de lamivudina puede dar lugar a una exacerbación aguda de la hepatitis.

En pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, existe un incremento en la frecuencia de anormalidades de la función hepática durante el tratamiento antirretroviral combinado, y deberían ser controlados de acuerdo con la práctica clínica habitual. Si existe evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en estos pacientes, se debe considerar la interrupción o suspensión del tratamiento.

Osteonecrosis: Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC), aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticoesteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

Reacciones adversas: Se han comunicado reacciones adversas durante el tratamiento de la enfermedad causada por el VIH con lamivudina y zidovudina por separado o en combinación. Para muchos de ellos no está claro si están relacionados con lamivudina, zidovudina o con la amplia serie de medicamentos utilizados en el control de la enfermedad causada por el VIH o si son consecuencia de la enfermedad subyacente.

Como Lamivudina más Zidovudina 30 mg / 60 mg contiene lamivudina y zidovudina, pueden aparecer reacciones adversas del mismo tipo y gravedad que las asociadas a cada uno de los compuestos. No hay evidencia de toxicidad adicional tras administración conjunta de los dos compuestos.

Se han comunicado casos de acidosis láctica, a veces mortales, normalmente relacionada con hepatomegalia grave y esteatosis hepática, con el uso de análogos de nucleósidos.

La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con una redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes VIH, que incluye pérdida de grasa subcutánea

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

periférica y facial, aumento de la grasa intra-abdominal y visceral, hipertrofia de las mamas y acumulación de la grasa dorsocervical (joroba de búfalo).

La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con anomalías metabólicas tales como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina, hiperglucemia e hiperlactacidemia.

Al inicio de la terapia antirretroviral combinada, en los pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas.

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por VIH o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC). Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa.

Lamivudina:

A continuación se presentan las reacciones adversas consideradas al menos posiblemente relacionadas con el tratamiento, clasificadas por sistema corporal, órgano y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como muy frecuentes (>1/10), frecuentes (>1/100, <1/10), poco frecuentes (>1/1000, <1/100), raras (>1/10.000, <1/1000), muy raras (<1/10.000). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Poco frecuentes: Neutropenia y anemia (ambas ocasionalmente graves), trombocitopenia
Muy raras: Aplasia eritrocitaria pura

Trastornos del sistema nervioso
Frecuentes: Dolor de cabeza, insomnio
Muy raras: Se han comunicado casos de neuropatía periférica (o parestesia)

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Frecuentes: Tos, síntomas nasales

Trastornos gastrointestinales
Frecuentes: Náuseas, vómitos, dolor o calambres abdominales, diarrea
Raras: Se han comunicado casos de pancreatitis. Aumento de la amilasa en suero.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Trastornos hepatobiliares
Poco frecuentes: Aumentos transitorios de las enzimas hepáticas (AST, ALT)
Raras: Hepatitis

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Frecuentes: Erupción, alopecia

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Poco frecuentes: Artralgia, alteraciones musculares
Raras: Rabdomiolisis

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Frecuentes: Fatiga, letargo, fiebre

Zidovudina:

El perfil de reacciones adversas parece similar en adultos y adolescentes. Las reacciones adversas más graves incluyen anemia (que puede requerir transfusiones), neutropenia y leucopenia. Estas reacciones aparecen más frecuentemente con dosis más altas (1200-1500 mg/día) y en pacientes con enfermedad avanzada por el VIH (especialmente cuando es escasa la reserva de médula ósea antes del tratamiento) y particularmente en pacientes con recuentos de células CD4 <100/mm^3. Puede llegar a ser necesario reducir la dosis o interrumpir el tratamiento.

La incidencia de neutropenia se incrementó en aquellos pacientes cuyos recuentos de neutrófilos, niveles de hemoglobina y niveles séricos de vitamina B_{12} fueron bajos al comenzar la terapia con zidovudina.

A continuación se presentan las reacciones adversas consideradas al menos posiblemente relacionadas con el tratamiento, clasificadas por sistema corporal, órgano y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como muy frecuentes (>1/10), frecuentes (>1/100, <1/10), poco frecuentes (>1/1000, <1/100), raras (>1/10.000, <1/1000), muy raras (<1/10.000). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Frecuentes: Anemia, neutropenia y leucopenia
Poco frecuentes: Trombocitopenia y pancitopenia (con hipoplasia medular)
Raras: Aplasia eritrocitaria pura

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1
SC 7341 - 1
CO-SC-7341-1

Muy raras: Anemia aplásica

Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Raras: Acidosis láctica en ausencia de hipoxemia, anorexia

Trastornos psiquiátricos
Raras: Ansiedad y depresión

Trastornos del sistema nervioso
Muy frecuentes: Dolor de cabeza
Frecuentes: Mareo
Raras: Insomnio, parestesia, somnolencia, pérdida de agudeza mental, convulsiones

Trastornos cardíacos
Raras: Cardiomiopatía

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Poco frecuentes: Disnea
Raras: Tos

Trastornos gastrointestinales
Muy frecuentes: Náuseas
Frecuentes: Vómitos, dolor abdominal y diarrea
Poco frecuentes: Flatulencia
Raras: Pigmentación de la mucosa oral, alteración del gusto, dispepsia y pancreatitis.

Trastornos hepatobiliares
Frecuentes: Aumento de los niveles en sangre de enzimas hepáticas y bilirrubina
Raras: Alteraciones hepáticas tales como hepatomegalia grave con esteatosis

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Poco frecuentes: Erupción y prurito
Raras: Pigmentación de uñas y piel, urticaria y sudoración

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Frecuentes: Mialgia
Poco frecuentes: Miopatía

Trastornos renales y urinarios
Raras: Micción frecuente

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Trastornos del aparato reproductor y de la mama
Raras: Ginecomastia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Frecuentes: Malestar
Poco frecuentes: Fiebre, dolor generalizado y astenia
Raras: Escalofríos, dolor torácico y síndrome gripal
Los datos disponibles procedentes de estudios controlados con placebo y abiertos indican que la incidencia de náuseas y otros efectos adversos clínicos frecuentemente informados, disminuye con el tiempo durante las primeras semanas de tratamiento con zidovudina.

Interacciones: Como Lamivudina más Zidovudina 30 mg / 60 mg contiene lamivudina y zidovudina, cualquiera de las interacciones identificadas con estos fármacos individualmente puede aparecer con Lamivudina más Zidovudina 30 mg / 60 mg. La probabilidad de aparición de interacciones metabólicas con lamivudina es baja, debido al limitado metabolismo, la escasa unión a proteínas plasmáticas y al casi total aclaramiento renal. Zidovudina se elimina principalmente por conjugación hepática en forma de un metabolito glucuronizado inactivo. Los medicamentos que se eliminan principalmente por metabolismo hepático especialmente a través de glucuronidación, pueden potencialmente inhibir el metabolismo de zidovudina. Las interacciones que se enumeran a continuación no deben ser consideradas exhaustivas pero son representativas de las clases de medicamentos con los que se debe tener precaución.

Interacciones relativas a lamivudina

Deberá considerarse la posibilidad de interacciones con otros medicamentos administrados al mismo tiempo que Lamivudina más Zidovudina 30 mg / 60 mg, particularmente cuando la principal vía de eliminación sea la secreción renal activa, en especial mediante el sistema de transporte catiónico, por ejemplo trimetoprima. Análogos de nucleósidos (por ej. zidovudina, didanosina y zalcitabina) y otros medicamentos (por ej. ranitidina, cimetidina) se eliminan solamente en parte por este mecanismo, no mostrando interaccionar con lamivudina.

La administración de trimetoprima/sulfametoxazol 160 mg/800 mg da lugar a un aumento en un 40% de la exposición a lamivudina, debido al componente trimetoprima; el componente sulfametoxazol no interacciona. No obstante, a menos que el paciente tenga una alteración renal, no es necesario ajustar la dosis de lamivudina. Lamivudina no tiene efecto sobre la farmacocinética de trimetoprima o sulfametoxazol. Cuando la

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

administración concomitante con cotrimoxazol esté justificada, los pacientes deberán ser vigilados clínicamente. Debe evitarse la co-administración de Lamivudina más Zidovudina 30 mg / 60 mg con elevadas dosis de cotrimoxazol para el tratamiento de la neumonía por *Pneumocystis carinii* (NPC) y toxoplasmosis.

Hasta que se disponga de más información, no se recomienda la administración conjunta de lamivudina con foscarnet o ganciclovir por vía intravenosa.

Lamivudina puede inhibir la fosforilación intracelular de zalcitabina cuando ambos medicamentos se utilizan al mismo tiempo. Por lo tanto no se recomienda la utilización de Lamivudina más Zidovudina 30 mg / 60 mg en combinación con zalcitabina.

En el metabolismo de lamivudina no interviene CYP3A, siendo improbable que haya interacciones con medicamentos metabolizados por este sistema (por ejemplo IPs).

Interacciones relativas a zidovudina

Datos limitados sugieren que la administración conjunta de zidovudina y rifampicina disminuye el AUC de zidovudina en un 48%±34%. Sin embargo, se desconoce el significado clínico de este hecho.

Datos limitados sugieren que el probenecid aumenta la semivida media y el área bajo la curva de la concentración plasmática de zidovudina al disminuir la glucuronidación. La excreción renal del glucurónido (y posiblemente de zidovudina) se reduce en presencia de probenecid.

Se observó un modesto incremento en el valor de $C_{máx}$ (28%) para zidovudina al administrarse con lamivudina, aunque la exposición general (AUC) no se alteró de forma significativa. Zidovudina carece de efecto sobre la farmacocinética de lamivudina.

Existen informes relativos a bajos niveles sanguíneos de fenitoína en algunos pacientes que reciben zidovudina, mientras que en un paciente se observó un nivel elevado. Estas observaciones sugieren que las concentraciones de fenitoína deberían vigilarse cuidadosamente en pacientes que reciben Lamivudina más Zidovudina 30 mg / 60 mg y fenitoína.

En un estudio farmacocinético, la administración conjunta de zidovudina y atovacuona, mostró una disminución del aclaramiento oral de zidovudina que condujo a un incremento del 35%±23% en el AUC de zidovudina en plasma. Se desconoce el significado clínico de este hecho a causa de los datos limitados de los que se dispone.

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Se ha demostrado que, cuando se administran ácido valproico o metadona con zidovudina, se incrementa el AUC y disminuye el aclaramiento. Al disponerse sólo de datos limitados, se desconoce el significado clínico.

Otros medicamentos, incluyendo pero no sólo, ácido acetilsalicílico, codeína, morfina, indometacina, ketoprofen, naproxen, oxazepam, lorazepam, cimetidina, clofibrato, dapsona e isoprinosina, pueden también alterar el metabolismo de zidovudina al inhibir de forma competitiva la glucuronidación o directamente inhibiendo el metabolismo microsomal hepático. Se deberá prestar atención cuidadosa a la posibilidad de interacción antes de utilizar tales medicamentos en combinación con Lamivudina más Zidovudina 30 mg / 60 mg, particularmente en tratamiento crónico.

Zidovudina administrada en combinación tanto con ribavirina como con estavudina, resultan antagónicos entre sí *in vitro*. Debe evitarse el uso de cualquiera de estos fármacos con Lamivudina más Zidovudina 30 mg / 60 mg.

El tratamiento concomitante, especialmente la terapia aguda, con medicamentos potencialmente nefrotóxicos o mielosupresores (p.ej.: pentamidina sistémica, dapsona, pirimetamina, cotrimoxazol, anfotericina, flucitosina, ganciclovir, interferón, vincristina, vinblastina y doxorrubicina) puede aumentar el riesgo de reacciones adversas a zidovudina. Si es necesario el tratamiento concomitante de Lamivudina más Zidovudina 30 mg / 60 mg y cualquiera de estos medicamentos, se deberá tener precaución especial vigilando la función renal y los parámetros hematológicos y, si es necesario, se reducirá la dosis de uno o más fármacos.

Como algunos pacientes tratados con Lamivudina más Zidovudina 30 mg / 60 mg pueden continuar experimentando infecciones oportunistas, se deberá considerar una terapia profiláctica antimicrobiana. Tal profilaxis ha incluido cotrimoxazol, pentamidina aerosolizada, pirimetamina y aciclovir. Los datos limitados de los ensayos clínicos no indican un riesgo significativamente aumentado de reacciones adversas a zidovudina con estos medicamentos.

Dosificación y Grupo Etario: Vía oral.
La terapia deberá iniciarse por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH.

En los casos en que sea necesaria una interrupción del tratamiento con uno de los principios activos de Lamivudina más Zidovudina 30mg / 60 mg o bien una reducción de

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1
SC 7341 - 1
CO-SC-7341-1

dosis, se dispone de preparaciones separadas de lamivudina y zidovudina en tabletas/cápsulas y solución oral.

Niños#
Niños a partir de 6 semanas de edad. La dosificación recomendada de Lamivudina/Zidovudina tabletas 30 mg/60 mg basada en rangos de peso:

Medicamento	**3TC/AZT (Lamivudina/Zidovudina)**	
Grado de Recomendación Dosis de tableta (mg)	**Óptima-ideal OMS 2008**	
	30 mg/ 60 mg	
	mañana	**noche**
3 - 5,9 kg	1	1
6 - 9,9 kg	1,5*	1,5*
10 - 13,9 kg	2	2
14 - 19, 9 kg	2,5**	2,5**
20 - 24,9 kg	3	3
> 25 kg	-	-

* 1,5 de la mañana y 1,5 de la noche puede ser sustituido por 2 por la mañana y 1 por la noche
** 2,5 de la mañana y 2,5 de la noche puede ser sustituido por 3 por la mañana y 2 por la noche
# http://www.who.int/hiv/paediatric/Sum_WHO_ARV_Ped_ARV_dosing.pdf

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración de la asociación
- Inserto versión enero de 2014

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Composición: Cada tableta dispersable contiene lamivudina 30 mg, zidovudina 60 mg

Forma farmacéutica: Tableta dispersable.

Presentaciones comerciales: Frasco de HDPE de 60 unidades.

Indicaciones: Lamivudina más Zidovudina 30 mg / 60 mg está indicado en el tratamiento combinado antiviral de niños infectados por virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

Deben tenerse en consideración las pautas oficiales para el tratamiento del VIH-1 (por ejemplo, las establecidas por la OMS)

Este producto está destinado para su uso en niños. Sin embargo, se proporciona información de seguridad con respecto a problemas de salud en adultos, como enfermedades hepáticas, embarazo y lactancia, para permitir el acceso pleno a toda la información relevante.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes; Todo pacientes debe tener el diagnóstico del SIDA o de CAS confirmado por laboratorio. Uso exclusivo de especialista; madres en periodo de lactancia.

Adminístrese con precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis, embarazo, insuficiencia renal o hepática, pacientes que requieran ánimo vigilante.

Zidovudina está contraindicada en pacientes con recuentos de neutrófilos anormalmente bajos (<0,75 x 109/L) o niveles de hemoglobina anormalmente bajos (<7,5 g/dL o 4,65 mmol/L).

Precauciones: Se incluyen en esta sección las advertencias y precauciones especiales relativas tanto a lamivudina como a zidovudina. No hay advertencias y precauciones adicionales relativas a la combinación Lamivudina más Zidovudina 30 mg / 60 mg.

Cuando sea necesario ajustar la dosis, se recomienda administrar preparaciones de lamivudina y zidovudina por separado. En estos casos el médico deberá remitirse a la información de prescripción individual de estos medicamentos.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Los pacientes deben ser advertidos sobre el riesgo que supone la automedicación conjunta.

Infecciones oportunistas: Los pacientes que reciben Lamivudina más Zidovudina 30 mg/60 mg o cualquier otra terapia antirretroviral pueden continuar desarrollando infecciones oportunistas y otras omplicaciones de la infección por VIH. Por consiguiente, los pacientes deberán permanecer bajo estrecha observación clínica por médicos experimentados en el tratamiento de infección por el VIH.

Transmisión de VIH: Deberá informarse a los pacientes de que el tratamiento antirretroviral actual, incluyendo Lamivudina más Zidovudina 30 mg / 60 mg, no ha demostrado prevenir el riesgo de transmisión del VIH a otras personas por vía sexual o contaminación sanguínea. Se deberán seguir tomando las precauciones adecuadas.

Reacciones adversas hematológicas: Se puede esperar la aparición de anemia, neutropenia y leucopenia (por lo general, secundaria a neutropenia) en pacientes tratados con zidovudina. Estos efectos aparecían más frecuentemente a las dosis más elevadas de zidovudina (1200-1500 mg/día) y en pacientes con la función medular reducida antes del tratamiento, especialmente con enfermedad avanzada a por VIH. En consecuencia, los parámetros hematológicos se controlarán cuidadosamente en pacientes que reciben Lamivudina más Zidovudina 30 mg / 60 mg. Estos efectos hematológicos no se observan por lo general antes de las cuatro a seis semanas de tratamiento. En pacientes con enfermedad por el VIH sintomática avanzada, se recomienda generalmente que se realicen pruebas sanguíneas al menos cada dos semanas durante los primeros tres meses de tratamiento y al menos mensualmente posteriormente.

En pacientes con enfermedad por VIH inicial, es poco frecuente la aparición de reacciones adversas hematológicas. Dependiendo del estado general del paciente, pueden realizarse pruebas sanguíneas con menos frecuencia, por ejemplo, cada uno o tres meses. Además, puede requerirse ajustar la dosis de zidovudina si aparece anemia severa o mielosupresión durante el tratamiento con Lamivudina más Zidovudina 30 mg / 60 mg, o en pacientes con depresión ya existente de médula ósea, por ejemplo con niveles de hemoglobina < 9 g/dL (5,59 mmol/L) o recuento de neutrófilos < 1,0 x 109/L. Dado que el ajuste de dosis no es posible en Lamivudina más Zidovudina 30 mg / 60 mg, se deben utilizar preparaciones de zidovudina y lamivudina por separado. Los médicos deberán remitirse a la información de prescripción individual de estos medicamentos.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Uso en el embarazo: Dado que los principios activos de Lamivudina más Zidovudina 30 mg / 60 mg pueden inhibir la replicación del ADN celular, su utilización, especialmente durante el primer trimestre de embarazo, representa un riesgo potencial para el feto.

Pancreatitis: En pacientes tratados con lamivudina y zidovudina, raramente han aparecido casos de pancreatitis. Sin embargo, no está claro si estos casos eran debidos al tratamiento antirretroviral o a la enfermedad por el VIH subyacente. El tratamiento con Lamivudina más Zidovudina 30 mg / 60 mg deberá interrumpirse inmediatamente si aparecen signos clínicos, síntomas o anormalidades de laboratorio indicativos de pancreatitis.

Acidosis láctica: Con el uso de análogos de nucleósidos se ha comunicado la aparición de acidosis láctica generalmente asociada a hepatomegalia y esteatosis hepática. Los síntomas iniciales (hiperlactatemia sintomática) incluyen síntomas digestivos benignos (náuseas, vómitos y dolor abdominal), malestar inespecífico, pérdida de apetito, pérdida de peso, síntomas respiratorios (respiración rápida y/o profunda) o síntomas neurológicos (incluyendo debilidad motora).

La acidosis láctica es causa de una elevada mortalidad y puede estar asociada a pancreatitis, fallo hepático o fallo renal. La acidosis láctica generalmente aparece después de unos pocos o varios meses de tratamiento. El tratamiento con análogos de nucleósidos debe interrumpirse si aparece hiperlactatemia sintomática y acidosis metabólica/láctica, hepatomegalia progresiva o una elevación rápida de los niveles de aminotransferasas. Deberá tenerse precaución cuando se administren análogos de nucleósidos a pacientes (en especial, mujeres obesas) con hepatomegalia, hepatitis u otros factores de riesgo conocidos de enfermedad hepática y esteatosis hepática (incluyendo determinados medicamentos y alcohol). Los pacientes con hepatitis C concomitante y tratados con interferón alfa y ribavirina pueden constituir un grupo de riesgo especial. Los pacientes que tienen un riesgo mayor deberán ser vigilados estrechamente.

Disfunción mitocondrial: Se ha demostrado in vitro e in vivo que los análogos de nucleótido y de nucleósido causan un grado variable de daño mitocondrial. Ha habido informes de disfunción mitocondrial en bebés VIH negativo expuestos in útero y/o post-parto a análogos de nucleósido. Los principales acontecimientos adversos notificados son trastornos hematológicos (anemia, neutropenia), trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estos acontecimientos

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

son a menudo transitorios. Se han notificado algunos trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente no se sabe si los trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Cualquier niño expuesto in útero a análogos de nucleótido o de nucleósido, incluso los niños VIH negativo, deben someterse a un seguimiento clínico y de laboratorio, y en caso de signos o síntomas relevantes debe ser minuciosamente investigada una posible disfunción mitocondrial. Estos hallazgos no afectan a las recomendaciones actuales nacionales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

Lipodistrofia: La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con una redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes con infección por VIH. Actualmente se desconocen las consecuencias de estos acontecimientos a largo plazo. El conocimiento sobre el mecanismo es incompleto. Se han propuesto como hipótesis una posible conexión entre lipomatosis visceral y el tratamiento con inhibidores de la proteasa (IPs) y entre lipoatrofia y el tratamiento con inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (INTIs). Se ha relacionado un mayor riesgo de lipodistrofia con factores del individuo tales como la edad avanzada, y con factores relacionados con el fármaco, tales como una larga duración del tratamiento antirretroviral, y trastornos metabólicos asociados. El examen clínico debe incluir una evaluación de los signos físicos de redistribución de la grasa. Se deben tener en cuenta los niveles de lípidos en suero y de glucosa en sangre, en condiciones de ayuno. Los trastornos lipídicos deben tratarse como se considere clínicamente apropiado.

Síndrome de Reconstitución Inmune: Cuando se instaura una terapia antirretroviral combinada, en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente, estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio de la terapia antirretroviral combinada. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son, retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas, y neumonía por *Pneumocystis carinii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario.

Enfermedad hepática: Si se utiliza lamivudina concomitantemente para el tratamiento del VIH y de la hepatitis B, información adicional relacionada con el empleo de lamivudina en el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B está disponible en la Ficha técnica de Zeffix.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

No se ha establecido la seguridad y eficacia de zidovudina en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos.

Los pacientes con hepatitis B o C crónica tratados con terapia antirretrovírica combinada tienen un mayor riesgo de reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. En caso de tratamiento antivírico concomitante para hepatitis B o C, por favor consúltese también la información relevante del producto para estos fármacos.

Si se interrumpe el tratamiento con Lamivudia y Zidovudina en pacientes co-infectados por el virus de la hepatitis B, se recomienda realizar un seguimiento periódico de las pruebas de función hepática y de los marcadores de la replicación del VHB de acuerdo a la práctica clínica habitual, ya que la retirada de lamivudina puede dar lugar a una exacerbación aguda de la hepatitis.

En pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, existe un incremento en la frecuencia de anormalidades de la función hepática durante el tratamiento antirretroviral combinado, y deberían ser controlados de acuerdo con la práctica clínica habitual. Si existe evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en estos pacientes, se debe considerar la interrupción o suspensión del tratamiento.

Osteonecrosis: Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC), aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticoesteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

Advertencias: Se incluyen en esta sección las advertencias y precauciones especiales relativas tanto a lamivudina como a zidovudina. No hay advertencias y precauciones adicionales relativas a la combinación Lamivudina más Zidovudina 30 mg / 60 mg

Cuando sea necesario ajustar la dosis, se recomienda administrar preparaciones de lamivudina y zidovudina por separado. En estos casos el médico deberá remitirse a la información de prescripción individual de estos medicamentos.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Los pacientes deben ser advertidos sobre el riesgo que supone la automedicación conjunta.

Infecciones oportunistas: Los pacientes que reciben Lamivudina más Zidovudina 30 mg / 60 mg o cualquier otra erapia antirretroviral pueden continuar desarrollando infecciones oportunistas y otras omplicaciones de la infección por VIH. Por consiguiente, los pacientes deberán permanecer bajo estrecha observación clínica por médicos experimentados en el tratamiento de infección por el VIH.

Transmisión de VIH: Deberá informarse a los pacientes de que el tratamiento antirretroviral actual, incluyendo Lamivudina más Zidovudina 30 mg / 60 mg, no ha demostrado prevenir el riesgo de transmisión del VIH a otras personas por vía sexual o contaminación sanguínea. Se deberán seguir tomando las precauciones adecuadas.

Reacciones adversas hematológicas: Se puede esperar la aparición de anemia, neutropenia y leucopenia (por lo general, secundaria a neutropenia) en pacientes tratados con zidovudina. Estos efectos aparecían más frecuentemente a las dosis más elevadas de zidovudina (1200-1500 mg/día) y en pacientes con la función medular reducida antes del tratamiento, especialmente con enfermedad avanzada a por VIH. En consecuencia, los parámetros hematológicos se controlarán cuidadosamente en pacientes que reciben Lamivudina más Zidovudina 30 mg / 60 mg. Estos efectos hematológicos no se observan por lo general antes de las cuatro a seis semanas de tratamiento. En pacientes con enfermedad por el VIH sintomática avanzada, se recomienda generalmente que se realicen pruebas sanguíneas al menos cada dos semanas durante los primeros tres meses de tratamiento y al menos mensualmente posteriormente.

En pacientes con enfermedad por VIH inicial, es poco frecuente la aparición de reacciones adversas hematológicas. Dependiendo del estado general del paciente, pueden realizarse pruebas sanguíneas con menos frecuencia, por ejemplo, cada uno o tres meses. Además, puede requerirse ajustar la dosis de zidovudina si aparece anemia severa o mielosupresión durante el tratamiento con Lamivudina más Zidovudina 30 mg / 60 mg, o en pacientes con depresión ya existente de médula ósea, por ejemplo con niveles de hemoglobina < 9 g/dL (5,59 mmol/L) o recuento de neutrófilos < 1,0 x 109/L. Dado que el ajuste de dosis no es posible en Lamivudina más Zidovudina 30 mg / 60 mg, se deben utilizar preparaciones de zidovudina y lamivudina por separado. Los médicos deberán remitirse a la información de prescripción individual de estos medicamentos.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Uso en el embarazo: Dado que los principios activos de Lamivudina más Zidovudina 30 mg / 60 mg pueden inhibir la replicación del ADN celular, su utilización, especialmente durante el primer trimestre de embarazo, representa un riesgo potencial para el feto.

Pancreatitis: En pacientes tratados con lamivudina y zidovudina, raramente han aparecido casos de pancreatitis. Sin embargo, no está claro si estos casos eran debidos al tratamiento antirretroviral o a la enfermedad por el VIH subyacente. El tratamiento con Lamivudina más Zidovudina 30 mg / 60 mg deberá interrumpirse inmediatamente si aparecen signos clínicos, síntomas o anormalidades de laboratorio indicativos de pancreatitis.

Acidosis láctica: Con el uso de análogos de nucleósidos se ha comunicado la aparición de acidosis láctica generalmente asociada a hepatomegalia y esteatosis hepática. Los síntomas iniciales (hiperlactatemia sintomática) incluyen síntomas digestivos benignos (náuseas, vómitos y dolor abdominal), malestar inespecífico, pérdida de apetito, pérdida de peso, síntomas respiratorios (respiración rápida y/o profunda) o síntomas neurológicos (incluyendo debilidad motora).

La acidosis láctica es causa de una elevada mortalidad y puede estar asociada a pancreatitis, fallo hepático o fallo renal. La acidosis láctica generalmente aparece después de unos pocos o varios meses de tratamiento. El tratamiento con análogos de nucleósidos debe interrumpirse si aparece hiperlactatemia sintomática y acidosis metabólica/láctica, hepatomegalia progresiva o una elevación rápida de los niveles de aminotransferasas. Deberá tenerse precaución cuando se administren análogos de nucleósidos a pacientes (en especial, mujeres obesas) con hepatomegalia, hepatitis u otros factores de riesgo conocidos de enfermedad hepática y esteatosis hepática (incluyendo determinados medicamentos y alcohol). Los pacientes con hepatitis C concomitante y tratados con interferón alfa y ribavirina pueden constituir un grupo de riesgo especial. Los pacientes que tienen un riesgo mayor deberán ser vigilados estrechamente.

Disfunción mitocondrial: Se ha demostrado in vitro e in vivo que los análogos de nucleótido y de nucleósido causan un grado variable de daño mitocondrial. Ha habido informes de disfunción mitocondrial en bebés VIH negativo expuestos in útero y/o post-parto a análogos de nucleósido. Los principales acontecimientos adversos notificados son trastornos hematológicos (anemia, neutropenia), trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estos acontecimientos

son a menudo transitorios. Se han notificado algunos trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente no se sabe si los trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Cualquier niño expuesto in útero a análogos de nucleótido o de nucleósido, incluso los niños VIH negativo, deben someterse a un seguimiento clínico y de laboratorio, y en caso de signos o síntomas relevantes debe ser minuciosamente investigada una posible disfunción mitocondrial. Estos hallazgos no afectan a las recomendaciones actuales nacionales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

Lipodistrofia: La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con una redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes con infección por VIH. Actualmente se desconocen las consecuencias de estos acontecimientos a largo plazo. El conocimiento sobre el mecanismo es incompleto. Se han propuesto como hipótesis una posible conexión entre lipomatosis visceral y el tratamiento con inhibidores de la proteasa (IPs) y entre lipoatrofia y el tratamiento con inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (INTIs). Se ha relacionado un mayor riesgo de lipodistrofia con factores del individuo tales como la edad avanzada, y con factores relacionados con el fármaco, tales como una larga duración del tratamiento antirretroviral, y trastornos metabólicos asociados. El examen clínico debe incluir una evaluación de los signos físicos de redistribución de la grasa. Se deben tener en cuenta los niveles de lípidos en suero y de glucosa en sangre, en condiciones de ayuno. Los trastornos lipídicos deben tratarse como se considere clínicamente apropiado.

Síndrome de Reconstitución Inmune: Cuando se instaura una terapia antirretroviral combinada, en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente, estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio de la terapia antirretroviral combinada. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son, retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas, y neumonía por *Pneumocystis carinii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario.

Enfermedad hepática: Si se utiliza lamivudina concomitantemente para el tratamiento del VIH y de la hepatitis B, información adicional relacionada con el empleo de lamivudina en el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B está disponible en la Ficha técnica de Zeffix.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

No se ha establecido la seguridad y eficacia de zidovudina en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos.

Los pacientes con hepatitis B o C crónica tratados con terapia antirretrovírica combinada tienen un mayor riesgo de reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. En caso de tratamiento antivírico concomitante para hepatitis B o C, por favor consúltese también la información relevante del producto para estos fármacos.

Si se interrumpe el tratamiento con Lamivudia y Zidovudina en pacientes co-infectados por el virus de la hepatitis B, se recomienda realizar un seguimiento periódico de las pruebas de función hepática y de los marcadores de la replicación del VHB de acuerdo a la práctica clínica habitual, ya que la retirada de lamivudina puede dar lugar a una exacerbación aguda de la hepatitis.

En pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, existe un incremento en la frecuencia de anormalidades de la función hepática durante el tratamiento antirretroviral combinado, y deberían ser controlados de acuerdo con la práctica clínica habitual. Si existe evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en estos pacientes, se debe considerar la interrupción o suspensión del tratamiento.

Osteonecrosis: Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC), aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticoesteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

Reacciones adversas: Se han comunicado reacciones adversas durante el tratamiento de la enfermedad causada por el VIH con lamivudina y zidovudina por separado o en combinación. Para muchos de ellos no está claro si están relacionados con lamivudina, zidovudina o con la amplia serie de medicamentos utilizados en el control de la enfermedad causada por el VIH o si son consecuencia de la enfermedad subyacente.

Como Lamivudina más Zidovudina 30 mg / 60 mg contiene lamivudina y zidovudina, pueden aparecer reacciones adversas del mismo tipo y gravedad que

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

las asociadas a cada uno de los compuestos. No hay evidencia de toxicidad adicional tras administración conjunta de los dos compuestos.

Se han comunicado casos de acidosis láctica, a veces mortales, normalmente relacionada con hepatomegalia grave y esteatosis hepática, con el uso de análogos de nucleósidos.

La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con una redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes VIH, que incluye pérdida de grasa subcutánea periférica y facial, aumento de la grasa intra-abdominal y visceral, hipertrofia de las mamas y acumulación de la grasa dorsocervical (joroba de búfalo).

La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con anomalías metabólicas tales como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina, hiperglucemia e hiperlactacidemia.

Al inicio de la terapia antirretroviral combinada, en los pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas.

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por VIH o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC). Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa.

Lamivudina:

A continuación se presentan las reacciones adversas consideradas al menos posiblemente relacionadas con el tratamiento, clasificadas por sistema corporal, órgano y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como muy frecuentes (>1/10), frecuentes (>1/100, <1/10), poco frecuentes (>1/1000, <1/100), raras (>1/10.000, <1/1000), muy raras (<1/10.000). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Poco frecuentes: **Neutropenia y anemia (ambas ocasionalmente graves), trombocitopenia**
Muy raras: **Aplasia eritrocitaria pura**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Trastornos del sistema nervioso
Frecuentes: **Dolor de cabeza, insomnio**
Muy raras: **Se han comunicado casos de neuropatía periférica (o parestesia)**

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Frecuentes: **Tos, síntomas nasales**

Trastornos gastrointestinales
Frecuentes: **Náuseas, vómitos, dolor o calambres abdominales, diarrea**
Raras: **Se han comunicado casos de pancreatitis. Aumento de la amilasa en suero.**

Trastornos hepatobiliares
Poco frecuentes: **Aumentos transitorios de las enzimas hepáticas (AST, ALT)**
Raras: **Hepatitis**

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Frecuentes: **Erupción, alopecia**

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Poco frecuentes: **Artralgia, alteraciones musculares**
Raras: **Rabdomiolisis**

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Frecuentes: **Fatiga, letargo, fiebre**

Zidovudina:

El perfil de reacciones adversas parece similar en adultos y adolescentes. Las reacciones adversas más graves incluyen anemia (que puede requerir transfusiones), neutropenia y leucopenia. Estas reacciones aparecen más frecuentemente con dosis más altas (1200-1500 mg/día) y en pacientes con enfermedad avanzada por el VIH (especialmente cuando es escasa la reserva de médula ósea antes del tratamiento) y particularmente en pacientes con recuentos de células CD4 <100/mm^3. Puede llegar a ser necesario reducir la dosis o interrumpir el tratamiento.

La incidencia de neutropenia se incrementó en aquellos pacientes cuyos recuentos de neutrófilos, niveles de hemoglobina y niveles séricos de vitamina B_{12} fueron bajos al comenzar la terapia con zidovudina.

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1
SC 7341 - 1
CO-SC-7341-1

A continuación se presentan las reacciones adversas consideradas al menos posiblemente relacionadas con el tratamiento, clasificadas por sistema corporal, órgano y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como muy frecuentes (>1/10), frecuentes (>1/100, <1/10), poco frecuentes (>1/1000, <1/100), raras (>1/10.000, <1/1000), muy raras (<1/10.000). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Frecuentes: **Anemia, neutropenia y leucopenia**
Poco frecuentes: **Trombocitopenia y pancitopenia (con hipoplasia medular)**
Raras: **Aplasia eritrocitaria pura**
Muy raras: **Anemia aplásica**

Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Raras: **Acidosis láctica en ausencia de hipoxemia, anorexia**

Trastornos psiquiátricos
Raras: **Ansiedad y depresión**

Trastornos del sistema nervioso
Muy frecuentes: **Dolor de cabeza**
Frecuentes: **Mareo**
Raras: **Insomnio, parestesia, somnolencia, pérdida de agudeza mental, convulsiones**

Trastornos cardíacos
Raras: **Cardiomiopatía**

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Poco frecuentes: **Disnea**
Raras: **Tos**

Trastornos gastrointestinales
Muy frecuentes: **Náuseas**
Frecuentes: **Vómitos, dolor abdominal y diarrea**
Poco frecuentes: **Flatulencia**
Raras: **Pigmentación de la mucosa oral, alteración del gusto, dispepsia y pancreatitis.**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1
SC 7341 - 1
CO-SC-7341-1

Trastornos hepatobiliares
Frecuentes: **Aumento de los niveles en sangre de enzimas hepáticas y bilirrubina**
Raras: **Alteraciones hepáticas tales como hepatomegalia grave con esteatosis**

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Poco frecuentes: **Erupción y prurito**
Raras: **Pigmentación de uñas y piel, urticaria y sudoración**

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Frecuentes: **Mialgia**
Poco frecuentes: **Miopatía**

Trastornos renales y urinarios
Raras: **Micción frecuente**

Trastornos del aparato reproductor y de la mama
Raras: **Ginecomastia**

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Frecuentes: **Malestar**
Poco frecuentes: **Fiebre, dolor generalizado y astenia**
Raras: **Escalofríos, dolor torácico y síndrome gripal**
Los datos disponibles procedentes de estudios controlados con placebo y abiertos indican que la incidencia de náuseas y otros efectos adversos clínicos frecuentemente informados, disminuye con el tiempo durante las primeras semanas de tratamiento con zidovudina.

Interacciones: Como Lamivudina más Zidovudina 30 mg / 60 mg contiene lamivudina y zidovudina, cualquiera de las interacciones identificadas con estos fármacos individualmente puede aparecer con Lamivudina más Zidovudina 30 mg / 60 mg. La probabilidad de aparición de interacciones metabólicas con lamivudina es baja, debido al limitado metabolismo, la escasa unión a proteínas plasmáticas y al casi total aclaramiento renal. Zidovudina se elimina principalmente por conjugación hepática en forma de un metabolito glucuronizado inactivo. Los medicamentos que se eliminan principalmente por metabolismo hepático especialmente a través de glucuronidación, pueden potencialmente inhibir el metabolismo de zidovudina. Las interacciones que se enumeran a continuación no deben ser consideradas exhaustivas pero son representativas de las clases de medicamentos con los que se debe tener precaución.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Interacciones relativas a lamivudina

Deberá considerarse la posibilidad de interacciones con otros medicamentos administrados al mismo tiempo que Lamivudina más Zidovudina 30 mg / 60 mg, particularmente cuando la principal vía de eliminación sea la secreción renal activa, en especial mediante el sistema de transporte catiónico, por ejemplo trimetoprima. Análogos de nucleósidos (por ej. zidovudina, didanosina y zalcitabina) y otros medicamentos (por ej. ranitidina, cimetidina) se eliminan solamente en parte por este mecanismo, no mostrando interaccionar con lamivudina.

La administración de trimetoprima/sulfametoxazol 160 mg/800 mg da lugar a un aumento en un 40% de la exposición a lamivudina, debido al componente trimetoprima; el componente sulfametoxazol no interacciona. No obstante, a menos que el paciente tenga una alteración renal, no es necesario ajustar la dosis de lamivudina. Lamivudina no tiene efecto sobre la farmacocinética de trimetoprima o sulfametoxazol. Cuando la administración concomitante con cotrimoxazol esté justificada, los pacientes deberán ser vigilados clínicamente. Debe evitarse la co-administración de Lamivudina más Zidovudina 30 mg / 60 mg con elevadas dosis de cotrimoxazol para el tratamiento de la neumonía por *Pneumocystis carinii* (NPC) y toxoplasmosis.

Hasta que se disponga de más información, no se recomienda la administración conjunta de lamivudina con foscarnet o ganciclovir por vía intravenosa.

Lamivudina puede inhibir la fosforilación intracelular de zalcitabina cuando ambos medicamentos se utilizan al mismo tiempo. Por lo tanto no se recomienda la utilización de Lamivudina más Zidovudina 30 mg / 60 mg en combinación con zalcitabina.

En el metabolismo de lamivudina no interviene CYP3A, siendo improbable que haya interacciones con medicamentos metabolizados por este sistema (por ejemplo IPs).

Interacciones relativas a zidovudina

Datos limitados sugieren que la administración conjunta de zidovudina y rifampicina disminuye el AUC de zidovudina en un 48%±34%. Sin embargo, se desconoce el significado clínico de este hecho.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1
SC 7341 - 1
CO-SC-7341-1

Datos limitados sugieren que el probenecid aumenta la semivida media y el área bajo la curva de la concentración plasmática de zidovudina al disminuir la glucuronidación. La excreción renal del glucurónido (y posiblemente de zidovudina) se reduce en presencia de probenecid.

Se observó un modesto incremento en el valor de $C_{máx}$ (28%) para zidovudina al administrarse con lamivudina, aunque la exposición general (AUC) no se alteró de forma significativa. Zidovudina carece de efecto sobre la farmacocinética de lamivudina.

Existen informes relativos a bajos niveles sanguíneos de fenitoína en algunos pacientes que reciben zidovudina, mientras que en un paciente se observó un nivel elevado. Estas observaciones sugieren que las concentraciones de fenitoína deberían vigilarse cuidadosamente en pacientes que reciben Lamivudina más Zidovudina 30 mg / 60 mg y fenitoína.

En un estudio farmacocinético, la administración conjunta de zidovudina y atovacuona, mostró una disminución del aclaramiento oral de zidovudina que condujo a un incremento del 35%±23% en el AUC de zidovudina en plasma. Se desconoce el significado clínico de este hecho a causa de los datos limitados de los que se dispone.

Se ha demostrado que, cuando se administran ácido valproico o metadona con zidovudina, se incrementa el AUC y disminuye el aclaramiento. Al disponerse sólo de datos limitados, se desconoce el significado clínico.

Otros medicamentos, incluyendo pero no sólo, ácido acetilsalicílico, codeína, morfina, indometacina, ketoprofen, naproxen, oxazepam, lorazepam, cimetidina, clofibrato, dapsona e isoprinosina, pueden también alterar el metabolismo de zidovudina al inhibir de forma competitiva la glucuronidación o directamente inhibiendo el metabolismo microsomal hepático. Se deberá prestar atención cuidadosa a la posibilidad de interacción antes de utilizar tales medicamentos en combinación con Lamivudina más Zidovudina 30 mg / 60 mg, particularmente en tratamiento crónico.

Zidovudina administrada en combinación tanto con ribavirina como con estavudina, resultan antagónicos entre sí *in vitro*. Debe evitarse el uso de cualquiera de estos fármacos con Lamivudina más Zidovudina 30 mg / 60 mg.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

El tratamiento concomitante, especialmente la terapia aguda, con medicamentos potencialmente nefrotóxicos o mielosupresores (p.ej.: pentamidina sistémica, dapsona, pirimetamina, cotrimoxazol, anfotericina, flucitosina, ganciclovir, interferón, vincristina, vinblastina y doxorrubicina) puede aumentar el riesgo de reacciones adversas a zidovudina. Si es necesario el tratamiento concomitante de Lamivudina más Zidovudina 30 mg / 60 mg y cualquiera de estos medicamentos, se deberá tener precaución especial vigilando la función renal y los parámetros hematológicos y, si es necesario, se reducirá la dosis de uno o más fármacos.

Como algunos pacientes tratados con Lamivudina más Zidovudina 30 mg / 60 mg pueden continuar experimentando infecciones oportunistas, se deberá considerar una terapia profiláctica antimicrobiana. Tal profilaxis ha incluido cotrimoxazol, pentamidina aerosolizada, pirimetamina y aciclovir. Los datos limitados de los ensayos clínicos no indican un riesgo significativamente aumentado de reacciones adversas a zidovudina con estos medicamentos.

Dosificación y Grupo Etario: Vía oral.
La terapia deberá iniciarse por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH.

En los casos en que sea necesaria una interrupción del tratamiento con uno de los principios activos de Lamivudina más Zidovudina 30mg / 60 mg o bien una reducción de dosis, se dispone de preparaciones separadas de lamivudina y zidovudina en tabletas/cápsulas y solución oral.

En cuanto a la Dosificación, la Sala considera que el interesado debe corregir la tabla posológica para niños con respecto al encabezamiento de la columna con el texto "grado de recomendación" por el texto que corresponda

Norma Farmacológica: 4.1.3.0.N30

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe corregir en el inserto la tabla posológica para niños, y reenviar el documento para su evaluación.

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Programas Especiales -

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución Nº 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.1.7. INCLUSIÓN EN NORMAS FARMACOLÓGICAS

3.1.7.1. BISBACTER® SUSPENSION

Expediente : 1991423
Radicado : 2013145092
Fecha : 2014/07/16
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición: Cada 100 mL de suspensión contiene subsalicilato de bismuto 1,7 g

Forma farmacéutica: Suspensión oral

Indicaciones: Antidiarreico, Antiulceroso

ContraIndicaciones: Hipersensibilidad a los salicilatos o al ácido acetil salicilico. Adminístrese con precaución a pacientes que estén recibiendo medicación anticoagulante, tratamiento de gota o diabetes

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, se conceptué, sobre la inclusión del producto de la referencia en normas farmacológicas, por cuanto se trata de una renovación de registro, este no se encontró en actas de comisión revisora. Favor pronunciarse sobre: la norma farmacológica, indicaciones, contraindicaciones, advertencias, posología (si aplica), grupo atareo y condición de venta.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa al interesado que la Norma Farmacológica para el producto de la referencia es: 8.1.2.0.N10 y 8.1.9.0.N10.

Adicionalmente, la Sala informa que la información farmacológica para el producto de la referencia es:

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Indicaciones: Antidiarreico, Antiulceroso.

Contraindicaciones y advertencias:
Hipersensibilidad a los salicilatos o al ácido acetilsalicílico. Adminístrese con precaución a pacientes que estén recibiendo medicación anticoagulante, tratamiento de gota o diabetes.

Efectos adversos:
Ocasionalmente se puede presentar color oscuro de las heces (deposiciones negras) y tinción de la lengua. Estos efectos son de intensidad leve, no requieren atención médica y se suspenden al terminar el tratamiento.

Los compuestos de bismuto son insolubles o muy poco solubles, y la toxicidad de bismuto no parece ser común si se usa durante periodos limitados. Sin embargo, la dosificación excesiva o prolongada puede producir síntomas de intoxicación por bismuto, y por esta razón no se recomienda la terapia sistémica a largo plazo. Los efectos de la intoxicación por bismuto aguda incluyen alteraciones gastrointestinales, reacciones cutáneas, estomatitis, y la decoloración de las membranas mucosas, una línea azul característico puede aparecer en las encías. Puede haber insuficiencia renal y daño hepático.

Dosis y administración:

Antidiarreico: Adultos y niños mayores de 12 años: 30mL (2 cucharadas) cada hora. No excederse de 8 dosis en 24 horas. Usar por menos de 2 días.
Niños menores de 12: consulte a su médico.
Prevención de diarrea del viajero: 30mL (2 cucharadas) cada 6 horas un día antes y hasta 2 días después del viaje, sin exceder en tres semanas su uso continuo.
Antiulceroso: Según criterio médico.

Vía de Administración: Oral.

3.1.7.2. OPTOMICIN®

Expediente : 20063603
Radicado : 2013070156
Fecha : 2013/06/27
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Composición: Cada gramo contiene estearato de eritromicina equivalente a eritromicina 5 mg

Forma farmacéutica: Ungüento oftálmico

Indicaciones: La eritromicina es altamente efectiva contra microorganismos grampositivos y para Chlamydia SP. Es una alternativa para las infecciones resistentes a la penicilina, bacitracina y cefalosporinas. Útil en el tratamiento de infecciones oculares superficiales como: conjuntivitis, queratitis, queratoconjuntivitis, blefaritis, beflaroconjuntivitis y meibomitis debidas a las cepas de microorganismis sensibles a este antibiótico. Se emplea en el manejo de algunos casos de úlceras corneales por Pneumococcus o Streptococcus resistentes a otros antibióticos. Si los organismos son sensibles también puede emplearse en queratitis debidas a Neisseria SP, especialmente en blefaritis recalcitrantes que no responden a otras terapias. Su empleo tópico en infecciones por Chlamydia es para controlar el tracoma. También está indicadas en la profilaxis del recién nacido.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes de la formula, queratitis por herpes simple, varicela, infecciones micóticas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 05 de 2014, numeral 3.3.43., en el sentido de especificar que el producto de la referencia se encuentra en la Norma Farmacológica: 11.3.3.0.N10, con la siguiente información:

Composición: Cada gramo contiene estearato de eritromicina equivalente a eritromicina 5 mg.

Forma farmacéutica: Ungüento oftálmico.

Indicaciones: La eritromicina es altamente efectiva contra microorganismos grampositivos y para *Chlamydia SP*. Es una alternativa para las infecciones resistentes a la penicilina, bacitracina y cefalosporinas. Útil en el tratamiento de infecciones oculares superficiales como: Conjuntivitis, queratitis, queratoconjuntivitis, blefaritis, beflaroconjuntivitis y meibomitis debidas a las cepas de microorganismos sensibles a este antibiótico. Se emplea en el manejo de algunos casos de úlceras corneales por *Pneumococcus* o *Streptococcus* resistentes a otros antibióticos. Si los organismos son sensibles también puede

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1
SC 7341 - 1
CO-SC-7341-1

emplearse en queratitis debidas a *Neisseria sp*, especialmente en blefaritis recalcitrantes que no responden a otras terapias. Su empleo tópico en infecciones por *Chlamydia* es para controlar el tracoma. También está indicadas en la profilaxis del recién nacido.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, queratitis por herpes simple, varicela, infecciones micóticas.

Condición de venta: Con fórmula médica.

3.1.9 MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN

3.1.9.1. TUMS® TABLETAS MASTICABLES

Expediente : 49205
Radicado : 2013145658/2014076061
Fecha : 2014/06/25
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada tableta masticable contiene 500 mg de carbonato de calcio

Forma farmacéutica: Tableta masticable

Indicaciones: Antiácido. Suplemento de calcio.

Contraindicaciones: El carbonato de calcio está contraindicado en pacientes con:

- Hipercalcemia, hipercalciuria, o que tienen una dieta baja en fosfato.
- Hipersensibilidad previa al carbonato de calcio o cualquier otro ingrediente del producto.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto No. 2014004131 generado por concepto del Acta No. 05 de 2014, numeral 3.1.9.4., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de Dosificación.
- Modificación de Grupo etario.
- Modificación de Indicaciones.

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

- Modificación de Contraindicaciones y advertencias.
- Información para el consumidor versión 04 (Junio 2014) GDS V5.0
- Información para prescribir versión 04 (Junio 2014) GDS V5.0

Nueva Dosificación y Nuevo Grupo Etario:

Se administra por vía oral.
Niños mayores de 12 años y adultos

- 2-4 tabletas masticables según los síntomas se presenten, o según criterio médico.
- No exceder de 15 tabletas al día (7.5 g de Carbonato de Calcio).
- Máxima dosis diaria como antiácido (MDD) es equivalente a 8 g de carbonato de calcio (3.2 g de calcio elemental)

Mujeres embarazadas

- 2-4 tabletas masticables según los síntomas se presenten, o según criterio médico.
- No exceder de 10 tabletas al día (5.0 g de Carbonato de Calcio).
- Máxima dosis diaria como antiácido (MDD) es equivalente a 5.0 g de carbonato de calcio (2.0 g de calcio elemental)
- No consumir más de la dosis recomendada

No consumir para síntomas que persisten por más de 2 semanas, a menos que sea recomendado por el médico.

Nueva Indicación: Antiácido.

Nuevas Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipercalcemia, hipercalciuria, o que tienen una dieta baja en fosfato.

El carbonato de calcio es contraindicado en personas con reacción de hipersensibilidad previa al carbonato de calcio o cualquier otro ingrediente del producto.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

El uso prolongado de carbonato de calcio en dosis superiores a las recomendadas, puede generar hipercalcemia y síndrome de leche alcalina, particularmente en pacientes con insuficiencia renal.

Si los síntomas persisten, debe consultarse al médico.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Manténgase el producto fuera del alcance de los niños.

El producto contiene Sacarosa, en caso de intolerancia a algún azúcar, debe consultarse al médico antes de consumir este producto

Aplica únicamente para Tums frutas surtidas: contiene tartrazina que puede producir reacciones alérgicas tipo angioedema, asma, urticaria y shock anfiláctico.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requeremiento emitido en el Acta No. 05 de 2014, numeral 3.1.9.4., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de Dosificación.**
- **Modificación de Grupo etario.**
- **Modificación de Indicaciones.**
- **Modificación de Contraindicaciones y advertencias.**
- **Información para el consumidor versión 04 (Junio 2014) GDS V5.0**
- **Información para prescribir versión 04 (Junio 2014) GDS V5.0**

Nueva Dosificación y Nuevo Grupo Etario:

Se administra por vía oral.
Niños mayores de 12 años y adultos

- **2-4 tabletas masticables según los síntomas se presenten, o según criterio médico.**
- **No exceder de 15 tabletas al día (7.5 g de Carbonato de Calcio).**
- **Máxima dosis diaria como antiácido (MDD) es equivalente a 8 g de carbonato de calcio (3.2 g de calcio elemental)**

Mujeres embarazadas

- **2-4 tabletas masticables según los síntomas se presenten, o según criterio médico.**
- **No exceder de 10 tabletas al día (5.0 g de Carbonato de Calcio).**
- **Máxima dosis diaria como antiácido (MDD) es equivalente a 5.0 g de carbonato de calcio (2.0 g de calcio elemental)**
- **No consumir más de la dosis recomendada**

No consumir para síntomas que persisten por más de 2 semanas, a menos que sea recomendado por el médico.

Nueva Indicación: Antiácido.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Nuevas Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipercalcemia, hipercalciuria, o que tienen una dieta baja en fosfato.

El carbonato de calcio es contraindicado en personas con reacción de hipersensibilidad previa al carbonato de calcio o cualquier otro ingrediente del producto.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

El uso prolongado de carbonato de calcio en dosis superiores a las recomendadas, puede generar hipercalcemia y síndrome de leche alcalina, particularmente en pacientes con insuficiencia renal.

Si los síntomas persisten, debe consultarse al médico.

Manténgase el producto fuera del alcance de los niños.

El producto contiene Sacarosa, en caso de intolerancia a algún azúcar, debe consultarse al médico antes de consumir este producto

Aplica únicamente para Tums frutas surtidas: contiene tartrazina que puede producir reacciones alérgicas tipo angioedema, asma, urticaria y shock anfiláctico.

3.1.9.2. RETROVIR® I-V PARA INFUSIÓN

Expediente : 19237
Radicado : 2014082726
Fecha : 2014/07/09
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.
Fabricante : Glaxo Wellcome Operations

Composición: Cada mL contiene 10 mg de zidovudina

Indicaciones: Retrovir I.V. para infusión se indica en el tratamiento a corto plazo de las manifestaciones graves de la infección ocasionada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), en pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), los cuales no son capaces de tomar formulaciones orales de retrovir. Retrovir se indica para emplearse en mujeres embarazadas VIH-positivas (con más de 14 semanas de

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

gestación) y en sus lactantes recién nacidos, ya que se ha visto que reduce la tasa de transmisión materno-fetal del VIH.

Contraindicaciones: La formulación Retrovir® I.V. para infusión se contraindica en aquellos pacientes con hipersensibilidad conocida a la zidovudina o a cualquiera de los componentes de la formulación.la formulación Retrovir® I.V. para infusión no debe administrarse a pacientes con recuentos de neutrófilos anormalmente bajos (inferiores a 0.75 x 109/l) o niveles de hemoglobina anormalmente bajos (menores de 7.5 g/dl ó 4.65 mmol/l).

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

-Modificación de Dosificación
-Propiedades Farmacológicas
-Inserto GDS35/IPI08 de fecha 29 de Octubre de 2013
-Información para prescribir GDS35/IPI08 de fecha 29 de Octubre de 2013

Nueva Dosis y Administración:

La terapia con Retrovir debe ser iniciada por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección ocasionada por el VIH.
La dosis requerida de Retrovir I.V. para infusión debe administrarse mediante venoclisis lenta del producto diluido, durante **un período de una hora**.
La formulación Retrovir I.V. para infusión **no** debe administrarse intramuscularmente.
Los pacientes sólo deben recibir Retrovir I.V. para infusión hasta que sea posible administrar la terapia oral.

Dilución:

Retrovir I.V. para infusión **debe** diluirse con anterioridad a su administración:

- Adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad

Una dosis de Retrovir I.V. para infusión consistente en 1 ó 2 mg de zidovudina/kg, cada cuatro horas, proporciona una exposición similar (ABC) a la de una dosis oral de 1.5 ó 3 mg de zidovudina/kg, administrados cada cuatro horas (600 ó 1200 mg/día en un paciente de 70 kg).

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

- Niños (de 3 meses a 12 años de edad)

Existen pocos datos sobre el uso de Retrovir I.V. para infusión en niños. Se ha empleado un intervalo de dosificación de 80 a 160 mg/m^2 de área de superficie corporal, cada 6 horas (320 a 640 mg/m^2/día). Sin embargo, la exposición estimada después de administrar dosis de 240 a 320 mg/m^2 al día, en 3 ó 4 dosis divididas, correspondería aproximadamente a la dosis oral recomendada actualmente de 360 a 480 mg/m^2 al día, aunque actualmente no se dispone de datos sobre la eficacia de estas dosis intravenosas más bajas.

- Niños (menores de 3 meses de edad):

Los datos disponibles resultan insuficientes para hacer recomendaciones específicas de dosificación

- Pacientes de edad avanzada:

La farmacocinética de la zidovudina no ha sido estudiada en pacientes mayores de 65 años de edad, por lo que no se dispone de datos específicos. Sin embargo, como se requiere un cuidado especial en este grupo de edad debido a los cambios asociados con la edad, como la disminución de la función renal y las alteraciones en los parámetros hematológicos, se aconseja vigilar adecuadamente a estos pacientes antes y durante el uso de Retrovir.

- Insuficiencia renal:

En aquellos pacientes que exhiben insuficiencia renal severa, la dosificación intravenosa recomendada consiste en 1 mg/kg administrado 3 ó 4 veces al día. Esta dosis equivale a una dosis oral diaria de 300 a 400 mg, que es la que se recomienda actualmente en este grupo de pacientes, permitiendo una biodisponibilidad oral de 60 a 70%. Es posible que los parámetros hematológicos y la respuesta clínica influyan en la necesidad de realizar ajustes subsiguientes en la dosificación. La hemodiálisis y la diálisis peritoneal no poseen efecto significativo alguno sobre la eliminación de la zidovudina, pero aumentan el grado de eliminación del metabolito glucurónido. En aquellos pacientes con nefropatías en etapa terminal que se mantienen bajo hemodiálisis o diálisis peritoneal, la dosis recomendada consiste en 100 mg administrados cada 6 a 8 horas

- Insuficiencia hepática:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Los datos obtenidos de pacientes con cirrosis sugieren la posibilidad de que ocurra una acumulación de zidovudina en los sujetos que padecen insuficiencia hepática, debido a la reducción de la glucuronidación. Es posible que se requiera realizar ajustes en la dosificación, pero como sólo se dispone de datos limitados, no es posible hacer recomendaciones precisas. Si no es factible practicar una vigilancia de los niveles plasmáticos de zidovudina, los médicos necesitarán vigilar posibles signos de intolerabilidad y realizar ajustes en las dosis o incrementar el intervalo entre ellas, o ambas cosas, según sea adecuado.

- Ajustes de dosificación en los pacientes con efectos adversos hematológicos:

Es posible que se requiera reducir la dosificación, o interrumpir la terapia con Retrovir, en aquellos pacientes cuyos niveles de hemoglobina desciendan a un valor entre 7.5 g/dl (4.65 mmol/l) y 9 g/dl (5.59 mmol/l), o en los que el recuento de neutrófilos descienda a un valor entre 0.75 x 10^9/l y 1.0 x 10^9/l

- Dosificación en la prevención de la transmisión materno-fetal:

El siguiente régimen de dosificación ha demostrado ser eficaz. Las mujeres embarazadas (con más de 14 semanas de gestación) deben recibir 500 mg/día, vía oral (100 mg administrados cinco veces al día), hasta que comience el trabajo de parto. Durante el trabajo de parto y el parto, debe administrarse Retrovir vía intravenosa, a dosis de 2 mg/kg de peso corporal, durante un lapso de 1 hora, seguidos por una venoclisis continua de 1 mg/kg/h, hasta pinzar el cordón umbilical.

Los recién nacidos deben recibir 2 mg/kg de peso corporal de solución oral Retrovir, cada 6 horas, comenzando 12 horas después del nacimiento y continuando hasta las seis semanas de edad. Se debe usar una jeringa de tamaño apropiado para asegurar una dosificación exacta en recién nacidos. Se debe aplicar una venoclisis de Retrovir, a dosis de 1.5 mg/kg de peso corporal administrados durante 30 minutos cada 6 horas, a los lactantes incapaces de recibir la dosificación oral.

- Propiedades Farmacológicas:

Farmacodinamia

Grupo farmacoterapéutico – análogo de nucleósido – Código ATC J05A F01

La zidovudina es un agente antivírico altamente activo *in vitro* contra los retrovirus, con inclusión del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH).

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

La zidovudina sufre una fosforilación, tanto en células infectadas como en no infectadas, y se convierte en el derivado monofosfato (MP) a través de la timidilato cinasa celular. La fosforilación subsiguiente de la zidovudina-MP al difosfato (DP) y, posteriormente, al derivado trifosfato (TP), es catalizada por la timidilato cinasa celular y por cinasas inespecíficas, respectivamente. La zidovudina-TP actúa como inhibidor y como sustrato de la transcriptasa inversa vírica. La formación de ADN provírico adicional se ve bloqueada por la incorporación de zidovudina-TP al interior de la cadena y la terminación subsiguiente de la misma. La competencia de la zidovudina-TP por la transcriptasa inversa del VIH es aproximadamente 100 veces mayor que la competencia por la alfa polimerasa del ADN celular.

No se observaron efectos antagónicos in vitro con zidovudina y otros antirretrovirales (agentes probados: Abacavir, didanosina, lamivudina e interferón alfa).

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

-Modificación de Dosificación
-Propiedades Farmacológicas
-Inserto GDS35/IPI08 de fecha 29 de Octubre de 2013
-Información para prescribir GDS35/IPI08 de fecha 29 de Octubre de 2013

Nueva Dosis y Administración:

La terapia con Retrovir® debe ser iniciada por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección ocasionada por el VIH.
La dosis requerida de Retrovir® I.V. para infusión debe administrarse mediante venoclisis lenta del producto diluido, durante un período de una hora.
La formulación Retrovir® I.V. para infusión no debe administrarse intramuscularmente.
Los pacientes sólo deben recibir Retrovir® I.V. para infusión hasta que sea posible administrar la terapia oral.

Dilución:

Retrovir® I.V. para infusión debe diluirse con anterioridad a su administración:

- **Adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Una dosis de Retrovir® I.V. para infusión consistente en 1 ó 2 mg de zidovudina/kg, cada cuatro horas, proporciona una exposición similar (ABC) a la de una dosis oral de 1.5 ó 3 mg de zidovudina/kg, administrados cada cuatro horas (600 ó 1200 mg/día en un paciente de 70 kg).

- **Niños (de 3 meses a 12 años de edad)**

Existen pocos datos sobre el uso de Retrovir® I.V. para infusión en niños. Se ha empleado un intervalo de dosificación de 80 a 160 mg/m^2 de área de superficie corporal, cada 6 horas (320 a 640 mg/m^2/día). Sin embargo, la exposición estimada después de administrar dosis de 240 a 320 mg/m^2 al día, en 3 ó 4 dosis divididas, correspondería aproximadamente a la dosis oral recomendada actualmente de 360 a 480 mg/m^2 al día, aunque actualmente no se dispone de datos sobre la eficacia de estas dosis intravenosas más bajas.

- **Niños (menores de 3 meses de edad):**

Los datos disponibles resultan insuficientes para hacer recomendaciones específicas de dosificación

- **Pacientes de edad avanzada:**

La farmacocinética de la zidovudina no ha sido estudiada en pacientes mayores de 65 años de edad, por lo que no se dispone de datos específicos. Sin embargo, como se requiere un cuidado especial en este grupo de edad debido a los cambios asociados con la edad, como la disminución de la función renal y las alteraciones en los parámetros hematológicos, se aconseja vigilar adecuadamente a estos pacientes antes y durante el uso de Retrovir®.

- **Insuficiencia renal:**

En aquellos pacientes que exhiben insuficiencia renal severa, la dosificación intravenosa recomendada consiste en 1 mg/kg administrado 3 ó 4 veces al día. Esta dosis equivale a una dosis oral diaria de 300 a 400 mg, que es la que se recomienda actualmente en este grupo de pacientes, permitiendo una biodisponibilidad oral de 60 a 70%. Es posible que los parámetros hematológicos y la respuesta clínica influyan en la necesidad de realizar ajustes subsiguientes en la dosificación. La hemodiálisis y la diálisis peritoneal no poseen efecto significativo alguno sobre la eliminación de la zidovudina, pero aumentan el grado de eliminación del metabolito glucurónido. En aquellos pacientes con nefropatías en etapa terminal que se mantienen bajo hemodiálisis o diálisis

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

peritoneal, la dosis recomendada consiste en 100 mg administrados cada 6 a 8 horas

- **Insuficiencia hepática:**

Los datos obtenidos de pacientes con cirrosis sugieren la posibilidad de que ocurra una acumulación de zidovudina en los sujetos que padecen insuficiencia hepática, debido a la reducción de la glucuronidación. Es posible que se requiera realizar ajustes en la dosificación, pero como sólo se dispone de datos limitados, no es posible hacer recomendaciones precisas. Si no es factible practicar una vigilancia de los niveles plasmáticos de zidovudina, los médicos necesitarán vigilar posibles signos de intolerabilidad y realizar ajustes en las dosis o incrementar el intervalo entre ellas, o ambas cosas, según sea adecuado.

- **Ajustes de dosificación en los pacientes con efectos adversos hematológicos:**

Es posible que se requiera reducir la dosificación, o interrumpir la terapia con Retrovir®, en aquellos pacientes cuyos niveles de hemoglobina desciendan a un valor entre 7.5 g/dL (4.65 mmol/L) y 9 g/dL (5.59 mmol/L), o en los que el recuento de neutrófilos descienda a un valor entre 0.75 x 10^9/L y 1.0 x 10^9/L

- **Dosificación en la prevención de la transmisión materno-fetal:**

El siguiente régimen de dosificación ha demostrado ser eficaz. Las mujeres embarazadas (con más de 14 semanas de gestación) deben recibir 500 mg/día, vía oral (100 mg administrados cinco veces al día), hasta que comience el trabajo de parto. Durante el trabajo de parto y el parto, debe administrarse Retrovir vía intravenosa, a dosis de 2 mg/kg de peso corporal, durante un lapso de 1 hora, seguidos por una venoclisis continua de 1 mg/kg/h, hasta pinzar el cordón umbilical.

Los recién nacidos deben recibir 2 mg/kg de peso corporal de solución oral Retrovir, cada 6 horas, comenzando 12 horas después del nacimiento y continuando hasta las seis semanas de edad. Se debe usar una jeringa de tamaño apropiado para asegurar una dosificación exacta en recién nacidos. Se debe aplicar una venoclisis de Retrovir®, a dosis de 1.5 mg/kg de peso corporal administrados durante 30 minutos cada 6 horas, a los lactantes incapaces de recibir la dosificación oral.

- **Propiedades Farmacológicas:**

Farmacodinamia

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Grupo farmacoterapéutico – análogo de nucleósido – Código ATC J05A F01

La zidovudina es un agente antivírico altamente activo *in vitro* contra los retrovirus, con inclusión del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH).

La zidovudina sufre una fosforilación, tanto en células infectadas como en no infectadas, y se convierte en el derivado monofosfato (MP) a través de la timidilato cinasa celular. La fosforilación subsiguiente de la zidovudina-MP al difosfato (DP) y, posteriormente, al derivado trifosfato (TP), es catalizada por la timidilato cinasa celular y por cinasas inespecíficas, respectivamente. La zidovudina-TP actúa como inhibidor y como sustrato de la transcriptasa inversa vírica. La formación de ADN provírico adicional se ve bloqueada por la incorporación de zidovudina-TP al interior de la cadena y la terminación subsiguiente de la misma. La competencia de la zidovudina-TP por la transcriptasa inversa del VIH es aproximadamente 100 veces mayor que la competencia por la alfa polimerasa del ADN celular.

No se observaron efectos antagónicos in vitro con zidovudina y otros antirretrovirales (agentes probados: Abacavir, didanosina, lamivudina e interferón alfa).

3.1.9.3. KIVEXA®

Expediente : 19954549
Radicado : 2014082733
Fecha : 2014/07/09
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.
Fabricante : Glaxo Operation U.K. Limited

Composición: Cada tableta contiene sulfato de abacavir equivalente a abacavir 600 mg, lamivudina 300 mg

Indicaciones: Indicado en la terapia antirretroviral combinada para el tratamiento de la infección causada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad.

Contraindicaciones: Kivexa está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al abacavir o lamivudina, o a cualquiera de los excipientes. Kivexa está contraindicado en los pacientes con deterioro hepático moderado y severo.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

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

- Modificación de Dosificación
- Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias.
- Interacciones
- Propiedades Farmacológicas
- Inserto versión GDS15/IPI13 de fecha 29 de Octubre de 2013
-Tarjeta de alerta basada en la versión GDS15/IPI13 de fecha 29 de Octubre de 2013 de información para prescribir e inserto.
- Información para prescribir versión GDS15/IPI13 de fecha 29 de Octubre de 2013

Nueva Posología y Administración:

La terapia debe ser instaurada por un médico experimentado en el tratamiento de la infección causada por el VIH.

Kivexa no debería administrarse a adultos o adolescentes que pesen menos de 40 kg porque es una tableta de dosis fijas en la que no puede reducirse la dosis.
Kivexa puede tomarse con o sin alimentos.
Kivexa se presenta en tabletas de dosis fijas y no debe prescribirse para pacientes que requieran ajuste de la dosis, tales como aquellos con depuración de creatinina de menos de 50 mL/minuto.

En los casos en que se requiera discontinuación o ajuste de la dosis, se deberían administrar preparaciones separadas de abacavir (Ziagen^{MR}) o lamivudina (3TC^{MR}). En estos casos el médico debería consultar la información individual de estos productos medicinales.

Poblaciones:

- Adultos y adolescentes

La dosis recomendada de Kivexa® en adultos y adolescentes es de una tableta una vez al día.

- Niños

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Kivexa® no se recomienda para el tratamiento de niños menores de 12 años de edad pues no puede hacerse el ajuste necesario de la dosis. Los médicos deberían consultar la información individual de los productos lamivudina y abacavir.

- Pacientes de edad avanzada

Los parámetros farmacocinéticos del abacavir y lamivudina no han sido estudiados en pacientes mayores de 65 años de edad. Cuando se traten pacientes de edad avanzada, se debe tomar en cuenta la mayor frecuencia de deterioro de la función hepática, renal y cardiaca, así como los productos medicinales o las enfermedades concomitantes.

- Deterioro renal

Aunque no es necesario ajustar la dosis de abacavir en los pacientes con deterioro renal, se requiere reducir la dosis de lamivudina debido al decremento de su eliminación. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Kivexa® en pacientes con una depuración de creatinina de menos de 50 mL/minuto.

- Deterioro hepático

Puede requerirse una reducción de la dosis de abacavir para los pacientes con deterioro hepático leve (grado A de Child-Pugh).
Como no es posible reducir la dosis con Kivexa®, cuando esto se considere necesario deberían usarse las preparaciones separadas de Ziagen y 3TC (lamivudina).

No se recomienda Kivexa® en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave (grados B o C de Child-Pugh)

Nuevas Contraindicaciones:

Kivexa® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al abacavir o lamivudina, o a cualquiera de los excipientes.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

En esta sección se incluyen las advertencias y precauciones especiales aplicables tanto al abacavir como a lamivudina. No hay precauciones ni advertencias relevantes que sean aplicables a Kivexa®.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Hipersensibilidad al abacavir:

En general, en los estudios clínicos realizados antes de la introducción del procedimiento de detección por alelo HLA-B*5701, aproximadamente 5% de los sujetos que recibieron abacavir desarrollaron una reacción de hipersensibilidad, la cual ha resultado fatal en raras ocasiones.

- .Factores de Riesgo

Los estudios han demostrado que la presencia del alelo HLA B*5701 está asociado con un aumento significativo en el riesgo de desarrollar una reacción de hipersensibilidad al abacavir. En el estudio prospectivo CNA106030 (PREDICT-1), el uso de una detección del alelo HLA B*5701previa a la terapia, , y la prevención subsiguiente de la administración de abacavir a pacientes con este alelo, redujo la tasa de incidencia de reacciones de hipersensibilidad clínicamente sospechosas al abacavir, de 7.8% (66 de 847) a 3.4% (27 de 803) ($p<0.0001$), y la tasa de incidencia de reacciones de hipersensibilidad confirmadas mediante la prueba del parche cutáneo, de 2.7% (23 de 842) a 0.0% (0 de 802) ($p<0.0001$). Con base en este estudio, se estima que de 48% a 61% de los pacientes que presentan el alelo HLA B*5701 desarrollará alguna reacción de hipersensibilidad durante el ciclo terapéutico de abacavir, en comparación con 0% a 4% de los pacientes que no presentan el alelo HLA B*5701.

Los médicos deberán contemplar la detección de la presencia del alelo HLA B*5701 en cualquier paciente infectado por VIH que no haya sido expuesto previamente al abacavir. Se recomienda instituir un procedimiento de detección antes de reiniciar el tratamiento con abacavir en pacientes con un estatus de HLA-B*5701 desconocido, y que hayan tolerado previamente el abacavir. No se recomienda el uso de abacavir en pacientes que tengan diagnóstico de del alelo HLA B*5701, por lo cual deberá contemplarse sólo bajo circunstancias excepcionales donde el beneficio potencial exceda al riesgo, y bajo una estrecha supervisión médica.

En cualquier paciente tratado con abacavir, el diagnóstico clínico de una reacción de hipersensibilidad sospechosa deberá seguir siendo la base de una toma de decisiones clínicas. Aún en ausencia del alelo HLA B*5701, es importante suspender la administración del abacavir, y no volver a exponer al paciente a este fármaco, si no es posible descartar una reacción de hipersensibilidad por motivos clínicos, debido al potencial de que se presente una reacción severa o hasta mortal.

- Descripción Clínica

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

La reacción de hipersensibilidad se caracteriza por la aparición de síntomas que indican compromiso multiorgánico. La mayoría de los pacientes tienen fiebre y/o erupción cutánea como parte del síndrome.

Algunos de los otros síntomas de hipersensibilidad pueden ser fatiga, malestar general, síntomas gastrointestinales, tales como náuseas, vómito, diarrea o dolor abdominal, y signos y síntomas respiratorios tales como disnea, dolor de garganta, tos y hallazgos anormales en las radiografías torácicas (predominantemente infiltrados, los cuales pueden ser localizados). Los síntomas de esta reacción de hipersensibilidad pueden presentarse en cualquier momento durante el tratamiento con abacavir, pero generalmente se presentan dentro de las seis primeras semanas de tratamiento. Los síntomas empeoran con la continuación del tratamiento y pueden ser potencialmente mortales. Estos síntomas generalmente remiten con la discontinuación del abacavir.

- Tratamiento Clínico:

Independientemente de su estatus de HLA-B*5701, cualquier paciente que desarrolle signos o síntomas de hipersensibilidad debe ponerse en contacto inmediatamente con su médico para obtener asesoramiento. Si se diagnostica una reacción de hipersensibilidad, Kivexa debe ser descontinuado de inmediato. Kivexa, o cualquier otro producto medicinal que contenga abacavir (p.ej., Ziagen, Trizivir™), nunca debe reinstaurarse después de una reacción de hipersensibilidad, pues podrían recurrir síntomas más severos en cuestión de horas e incluir hipotensión potencialmente mortal y muerte.

Para evitar un retardo en el diagnóstico y minimizar el riesgo de una reacción de hipersensibilidad potencialmente mortal, Kivexa debe ser discontinuado permanentemente si no puede excluirse la hipersensibilidad, incluso cuando haya otros diagnósticos posibles (enfermedades respiratorias, enfermedad de tipo gripal, gastroenteritis o reacciones a otras medicaciones). Kivexa, o cualquier otro producto medicinal que contenga abacavir (p.ej., Ziagen, Trizivir), no debe reinstaurarse aunque se presente una recurrencia de los síntomas después de la reprovocación con una o varias medicaciones alternativas.

En el paquete de Kivexa se incluye una Tarjeta de Alerta con información para el paciente acerca de esta reacción de hipersensibilidad.

- Consideraciones especiales después de una interrupción del tratamiento con Kivexa

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Independientemente del estatus de HLA-B*5701 de un paciente, si el tratamiento con cualquier producto conteniendo abacavir ha sido discontinuado y se está considerando la reinstauración de la terapia con Kivexa, la razón de la discontinuación debe ser evaluada para asegurar que el paciente no haya tenido síntomas de una reacción de hipersensibilidad. Si no puede excluirse una reacción de hipersensibilidad, no debe reinstaurarse Kivexa ni cualquier otro producto medicinal que contenga abacavir (p.ej., Ziagen, Trizivir).

Han habido reportes poco frecuentes de reacción de hipersensibilidad después de la reintroducción de abacavir, donde la interrupción estuvo precedida por un solo síntoma clave de hipersensibilidad (erupción cutánea, fiebre, malestar general/fatiga, síntomas gastrointestinales o un síntoma respiratorio). Si se decide reinstaurar Kivexa en estos pacientes, esto debe hacerse únicamente bajo supervisión médica directa.

En muy raras ocasiones se han reportado reacciones de hipersensibilidad en pacientes que han reinstaurado el tratamiento y que no habían tenido síntomas precedentes de una reacción de hipersensibilidad. Si se decide reinstaurar Kivexa, esto sólo debe hacerse si el paciente u otras personas pueden tener fácil acceso a una atención médica apropiada.

Se recomienda instituir un procedimiento de detección del alelo HLA-B*5701 antes de reiniciar el tratamiento con abacavir en pacientes con un estatus de HLA-B*5701 desconocido, y que hayan tolerado previamente el abacavir. No se recomienda reiniciar el tratamiento con abacavir en aquellos pacientes con resultados positivos para la prueba de detección del alelo HLA-B*5701, y sólo se debe contemplar en circunstancias excepcionales donde el beneficio potencial exceda el riesgo, y con una estrecha supervisión médica.

- Información esencial para los pacientes

Los médicos que prescriban Kivexa deben asegurarse que los pacientes tengan pleno conocimiento acerca de la siguiente información sobre la reacción de hipersensibilidad:
-los pacientes deben ser concientizados de la posibilidad de una reacción de hipersensibilidad al abacavir que podría resultar en una reacción potencialmente mortal o incluso la muerte y que existe un mayor riesgo de que desarrollen alguna reacción de hipersensibilidad si son HLA-B*5701-positivos.

- Se debe informar a los pacientes que las personas HLA-B*5701-negativas también pueden experimentar reacciones de hipersensibilidad al abacavir. Por lo tanto, cualquier paciente que desarrolle signos o síntomas consistentes con una posible

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

reacción de hipersensibilidad al abacavir, deben contactar inmediatamente a su médico.

- Los pacientes que sean hipersensibles al abacavir hay que recordarles que nunca deben tomar otra vez Kivexa ni ningún otro producto medicinal que contenga abacavir (p.ej.,Ziagen, Trizivir), independientemente de su estatus de HLA-B*5701.

- Para evitar la reinstauración de Kivexa, a los pacientes que hayan experimentado una reacción de hipersensibilidad debe pedírseles que devuelvan a la farmacia las tabletas restantes de Kivexa.

- A los pacientes que hayan discontinuado Kivexa por cualquier razón, y particularmente por posibles reacciones adversas o enfermedad, debe recomendárseles que se pongan en contacto con su médico antes de empezar a tomarlo otra vez.
- A cada paciente debe recordársele que lea el Folleto Anexo al Envase del Producto incluido en el paquete de Kivexa. Debe recordárseles la importancia de sacar la Tarjeta de Alerta incluida en el paquete, y llevarla siempre consigo.

Acidosis Láctica/Hepatomegalia grave con Esteatosis: Se han reportado acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis, incluyendo casos mortales, con el uso de análogos nucleosídicos antirretrovíricos, ya sean solos o en combinación, tales como el abacavir y la lamivudina. La mayoría de estos casos se ha presentado en mujeres.
Entre las características clínicas que pueden indicar el desarrollo de acidosis láctica se incluyen: debilidad generalizada, anorexia y pérdida de peso corporal repentina e inexplicable, síntomas gastrointestinales y síntomas respiratorios (disnea y taquipnea).

Se debe proceder con precaución cuando se administre Kivexa particularmente a aquellos con factores conocidos de riesgo de enfermedad hepática. El tratamiento con Kivexa debe ser suspendido en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio que sugieran acidosis láctica con o sin hepatitis (que puede incluir hepatomegalia y esteatosis, aún en ausencia de elevaciones notables en los niveles de aminotransferasa)

Lipodistrofia - En algunos pacientes que recibían terapia antirretroviral en combinación se han observado, separadamente o en conjunto, redistribución/acumulación de la grasa corporal, incluyendo obesidad central, agrandamiento del tejido adiposo dorsocervical (joroba de búfalo), emaciación periférica, adelgazamiento facial, ginecomastia, elevación de las concentraciones séricas de lípidos y sanguíneas de glucosa.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Aunque todos los miembros de las clases de productos medicinales designados como inhibidores de la proteasa (IP) e inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INTI) han estado asociados con uno o más de estos eventos adversos específicos, vinculados con un síndrome general comúnmente conocido como lipodistrofia, los datos indican que hay diferencias en el riesgo entre los miembros individuales de las respectivas clases terapéuticas.

Además, el síndrome de lipodistrofia tiene una etiología multifactorial; donde, por ejemplo, el estado de la enfermedad causada por el VIH, la edad avanzada y la duración del tratamiento antirretroviral, todos posiblemente jugando un rol sinérgico importante.

Por el momento se desconocen las consecuencias a largo plazo de estos eventos.
El examen clínico debe incluir evaluación en busca de signos físicos de redistribución del tejido adiposo. Se debe considerar la medición de los lípidos séricos y la glucosa sanguínea. Los trastornos lipídicos deben ser manejados en la forma clínicamente apropiada.

Síndrome de Reconstitución Inmunológica: En pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmunológica severa al momento de iniciar la terapia antirretroviral (TAR), puede surgir una reacción inflamatoria a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales y causar condiciones clínicas serias, o agravar los síntomas. Típicamente, tales reacciones se han observado en el lapso de las primeras semanas o meses de haber iniciado la TAR. Ejemplos relevantes son la retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o focales y neumonía por *Pneumocystis jiroveci (P. carinii)*. Cualquier síntoma inflamatorio debe ser evaluado sin retraso e iniciar el tratamiento cuando sea necesario. Se ha reportado la presentación de enfermedades autoimmunes (tales como la enfermedad de Graves, polimiositis y el síndrome de Guillain-Barre) durante las fases iniciales de la reconstitución inmunitaria, sin embargo, el tiempo de aparición es mas variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento y algunas veces pueden ser de presentación atípica.

Pacientes coinfectados con el virus de hepatitis B: - El uso de lamivudina en estudios clínicos y en productos comercializados ha demostrado que algunos pacientes con enfermedad crónica causada por el virus de hepatitis B (VHB) podrían experimentar evidencia clínica o de laboratorio de hepatitis recurrente al descontinuar la lamivudina, lo cual podría tener consecuencias más graves en los pacientes con enfermedad hepática descompensada. Si Kivexa es descontinuado en pacientes co-infectados con el virus de la hepatitis B, se deberían considerar el monitoreo periódico de las pruebas de la función hepática así como de los marcadores de la replicación del VHB.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Infecciones oportunistas: - Los pacientes que reciben Kivexa o cualquier otro tratamiento antirretroviral todavía pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección causada por el VIH. Por lo tanto, los pacientes deben permanecer bajo una estrecha observación clínica de médicos experimentados en el tratamiento de estas enfermedades asociadas con el VIH.

Transmisión de la infección: - Se les debe notificar a los pacientes que el tratamiento antirretroviral actual, incluso con Kivexa, no ha demostrado evitar el riesgo de transmisión del VIH a otros por contacto sexual o contaminación de la sangre. Se deben seguir tomando las precauciones apropiadas.

Infarto de Miocardio:
En un estudio epidemiológico de carácter prospectivo y observacional, diseñado para investigar el índice de casos de infartos de miocardio en pacientes bajo terapia antirretroviral de combinación de fármacos, el uso de abacavir dentro de los seis meses previos estuvo correlacionado con un incremento en el riesgo de desarrollar infarto de miocardio. En un análisis global de estudios clínicos patrocinados por GSK, no se observó riesgo excedente alguno de desarrollar infarto de miocardio con el uso de abacavir. No existe un mecanismo biológico conocido que explique un incremento potencial. Todos los datos disponibles a partir de cohortes observacionales y estudios clínicos controlados no son concluyentes en lo que respecta a la relación entre el tratamiento con abacavir y el riesgo de desarrollar infarto de miocardio.

Como medida precautoria, se deberá contemplar el riesgo subyacente de cardiopatía coronaria al prescribir terapias antirretrovirales, incluyendo abacavir, y tomar las medidas necesarias para minimizar todos los factores de riesgo modificables (p.ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus y tabaquismo).

Nuevas interacciones:

Interacciones

Como Kivexa contiene abacavir y lamivudina, todas las interacciones que puedan haberse identificado con estos agentes individualmente pueden presentarse con Kivexa. Los estudios clínicos han demostrado que no hay interacciones clínicamente significativas entre el abacavir y lamivudina. El abacavir y la lamivudina no son metabolizados significativamente por las enzimas del citocromo P_{450} (tales como CYP 3A4, CYP 2C9 o CYP 2D6) ni tampoco inhiben o inducen este sistema enzimático. Por lo tanto, hay poco potencial de interacciones con productos antirretrovirales tales

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

como inhibidores de la proteasa, análogos no nucleosídicos y otros productos medicinales metabolizados por las principales enzimas del citocromo P_{450}.

La probabilidad de interacciones metabólicas con lamivudina es baja debido a la limitación de su metabolismo y la fijación a las proteínas plasmáticas, y a su aclaramiento renal casi completo. La lamivudina es eliminada predominantemente por secreción catiónica orgánica activa. Se debería considerar la posibilidad de interacciones con otros productos medicinales administrados en forma concurrente, particularmente cuando su ruta principal de eliminación sea la renal.

Interacciones aplicables al abacavir

Etanol: El metabolismo del abacavir es alterado por la administración concomitante de etanol, lo cual resulta en un aumento del área bajo la curva (ABC) de abacavir de aproximadamente 41%. Tomando en cuenta el perfil de seguridad del abacavir, estos hallazgos no se consideran clínicamente significativos. El abacavir no tiene efectos sobre el metabolismo del etanol.

Metadona: En un estudio farmacocinético, la coadministración de 600 mg de abacavir dos veces al día con metadona demostró una reducción de 35% de la concentración máxima (C_{max}) del abacavir y una prolongación de una hora en el tiempo para alcanzar la concentración máxima (t_{max}), pero el ABC permaneció inalterada. Los cambios en los parámetros farmacocinéticos del abacavir no se consideran clínicamente relevantes. En este estudio, el abacavir aumentó en 22% la eliminación sistémica media de la metadona. Este cambio no se considera clínicamente relevante para la mayoría de los pacientes; sin embargo, ocasionalmente podría requerirse reajuste de la dosis de metadona.

Interacciones aplicables a la lamivudina

Trimetoprim - La administración de 160/800 mg de trimetoprim/sulfametoxazol (co-trimoxazol) produce un aumento de 40% en la exposición a la lamivudina, atribuible al componente trimetoprim. Sin embargo, a menos que el paciente tenga deterioro renal, no es necesario ajustar la dosis de lamivudina (ver Posología y Administración). La lamivudina no tiene efectos sobre los parámetros farmacocinéticos del trimetoprim o el sulfametoxazol. No se ha estudiado el efecto de la coadministración de lamivudina con dosis más altas de co-trimoxazol usadas para el tratamiento de la neumonía por *Pneumocystis jiroveci (P.carinii)* y la toxoplasmosis.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Zalcitabina - Cuando los dos productos medicinales se usan en forma concurrente, la lamivudina podría inhibir la fosforilación intracelular de la zalcitabina. Por lo tanto, no se recomienda el uso de KIVEXA en combinación con zalcitabina.

Emtricitabina: La lamivudina puede inhibir la fosforilación intracelular de emtricitabina cuando se usan concomitantemente los dos medicamentos. Adicionalmente, el mecanismo de resistencia viral para ambos, lamivudina y emtricitabina, es mediado vía mutación del mismo gene viral de la transcriptasa reversa (M184V) y por lo tanto puede limitarse la eficacia terapéutica de esta terapia medicamentosa combinada. No se recomienda el uso combinado de lamivudina en combinación con emtricitabina o combinaciones fijas conteniendo emtricitabina.

Propiedades Farmacológicas

Efectos Farmacodinámicos

La actividad antiviral de abacavir en cultivos celulares no fue antagonizada cuando se combina con los inhibidores nucleosidos de la transcriptasa reversa (NRTIs) didanosina, emtricitabina, lamivudina, stavudina, tenofovir, zalcitabina o zidovudina, los inhibidores no nucleosidos de la transcriptasa reversa (NNRTI) nevirapina, o el inhibidor de la proteasa (PI) amprenavir. No se observaron efectos antagónicos in vitro con lamivudina y otros antirretrovirales (agentes probados: abacavir, didanosina, nevirapina, zalcitabina, y zidovudina).

La resistencia del VIH-1 a la lamivudina entraña el desarrollo de un cambio del aminoácido M184V cercano al sitio de actividad de la TI viral. Esta variante surge tanto in vitro como en los pacientes infectados con el VIH-1 tratados con terapia antirretroviral que contenga lamivudina. Las mutaciones M184V exhiben susceptibilidad considerablemente disminuida a la lamivudina así como decremento de su capacidad replicativa viral in vitro. Los estudios in vitro indican que los aislados de virus resistentes a la zidovudina pueden volverse sensibles a este antirretroviral cuando adquieren simultáneamente resistencia a la lamivudina. Sin embargo, la relevancia clínica de esos hallazgos todavía no ha sido bien definida.

Se han seleccionado in vitro aislados del VIH-1 resistentes al abacavir y están asociados con cambios genotípicos específicos en la región de los codones (codones M184V, K65R, L74V y Y115F) de la transcriptasa inversa (TI). La resistencia viral al abacavir se desarrolla en forma relativamente lenta in vitro e in vivo, y requiere varias mutaciones para alcanzar un aumento de ocho veces de la concentración inhibitoria 50% (CSI 50%) sobre el virus de tipo silvestre, el cual podría ser un nivel clínicamente

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

relevante. Los aislados resistentes al abacavir también pueden exhibir sensibilidad disminuida a la lamivudina, la zalcitabina, el tenofovir, la emtricitabina y/o la didanosina, pero siguen siendo sensibles a la zidovudina y la estavudina.

Es improbable que llegue a presentarse resistencia cruzada entre el abacavir o la lamivudina y los antirretrovirales de otras clases; por ejemplo, inhibidores de la proteasa (IPs) o inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INNTIs). Se ha demostrado decremento de la susceptibilidad al abacavir en los aislados clínicos de pacientes con replicación viral no controlada, que habían sido tratados previamente con otros inhibidores nucleosídicos y eran resistentes a los mismos.

Es improbable que los aislados clínicos con tres o más mutaciones asociadas con los INTIs sean susceptibles al abacavir. La resistencia cruzada conferida por la mutación M184V de la TI está limitada a la clase de agentes antirretrovirales designados como inhibidores nucleosídicos. La zidovudina, la estavudina, el abacavir y el tenofovir mantienen sus actividades antirretrovirales contra el VIH-1 resistente a la lamivudina que sólo alberga la mutación M184V.

Farmacocinética:

Pacientes con deterioro hepático: - Se han obtenido datos farmacocinéticos del abacavir y la lamivudina en forma individual. El abacavir es metabolizado principalmente por el hígado. Los parámetros farmacocinéticos del abacavir han sido estudiados en pacientes con deterioro hepático leve (calificación de Child-Pugh de 5 a 6). Los resultados demostraron que hubo un aumento medio de 1.89 veces en el ABC de abacavir y de 1.58 veces en la vida media del abacavir. Las ABC de los metabolitos no fueron modificadas por la enfermedad hepática. Sin embargo, las velocidades de formación y eliminación de los metabolitos disminuyeron.

Es probable que se requiera reducir la dosis de abacavir en los pacientes con deterioro hepático leve. Por lo tanto, para tratar a estos pacientes debería usarse la preparación separada de abacavir (Ziagen). Los parámetros farmacocinéticos del abacavir no han sido estudiados en pacientes con deterioro hepático moderado o severo.

Se espera que las concentraciones plasmáticas del abacavir sean variables y con aumentos sustanciales en estos pacientes.

Por lo tanto, Kivexa® no se recomienda en pacientes con deterioro hepático moderado y severo.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Los datos obtenidos acerca de la lamivudina en pacientes con deterioro hepático moderado a severo demuestran que los parámetros farmacocinéticos no son afectados significativamente por la disfunción hepática.

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

- Modificación de Dosificación
- Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias.
- Interacciones
- Propiedades Farmacológicas
- Inserto versión GDS15/IPI13 de fecha 29 de Octubre de 2013
-Tarjeta de alerta basada en la versión GDS15/IPI13 de fecha 29 de Octubre de 2013 de información para prescribir e inserto.
- Información para prescribir versión GDS15/IPI13 de fecha 29 de Octubre de 2013

Nueva Posología y Administración:

La terapia debe ser instaurada por un médico experimentado en el tratamiento de la infección causada por el VIH.

Kivexa® no debería administrarse a adultos o adolescentes que pesen menos de 40 kg porque es una tableta de dosis fijas en la que no puede reducirse la dosis.
Kivexa® puede tomarse con o sin alimentos.
Kivexa® se presenta en tabletas de dosis fijas y no debe prescribirse para pacientes que requieran ajuste de la dosis, tales como aquellos con depuración de creatinina de menos de 50 mL/minuto.

En los casos en que se requiera discontinuación o ajuste de la dosis, se deberían administrar preparaciones separadas de abacavir (Ziagen®) o lamivudina (3TC®). En estos casos el médico debería consultar la información individual de estos productos medicinales.

Poblaciones:

- **Adultos y adolescentes**

La dosis recomendada de Kivexa® en adultos y adolescentes es de una tableta una vez al día.

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

- **Niños**

Kivexa® no se recomienda para el tratamiento de niños menores de 12 años de edad pues no puede hacerse el ajuste necesario de la dosis. Los médicos deberían consultar la información individual de los productos lamivudina y abacavir.

- **Pacientes de edad avanzada**

Los parámetros farmacocinéticos del abacavir y lamivudina no han sido estudiados en pacientes mayores de 65 años de edad. Cuando se traten pacientes de edad avanzada, se debe tomar en cuenta la mayor frecuencia de deterioro de la función hepática, renal y cardiaca, así como los productos medicinales o las enfermedades concomitantes.

- **Deterioro renal**

Aunque no es necesario ajustar la dosis de abacavir en los pacientes con deterioro renal, se requiere reducir la dosis de lamivudina debido al decremento de su eliminación. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Kivexa® en pacientes con una depuración de creatinina de menos de 50 mL/minuto.

- **Deterioro hepático**

Puede requerirse una reducción de la dosis de abacavir para los pacientes con deterioro hepático leve (grado A de Child-Pugh).
Como no es posible reducir la dosis con Kivexa®, cuando esto se considere necesario deberían usarse las preparaciones separadas de Ziagen® y 3TC (lamivudina).

No se recomienda Kivexa® en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave (grados B o C de Child-Pugh)

Nuevas Contraindicaciones:

Kivexa® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al abacavir o lamivudina, o a cualquiera de los excipientes.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

En esta sección se incluyen las advertencias y precauciones especiales aplicables tanto al abacavir como a lamivudina. No hay precauciones ni advertencias relevantes que sean aplicables a Kivexa®.

Hipersensibilidad al abacavir:

En general, en los estudios clínicos realizados antes de la introducción del procedimiento de detección por alelo HLA-B*5701, aproximadamente 5% de los sujetos que recibieron abacavir desarrollaron una reacción de hipersensibilidad, la cual ha resultado fatal en raras ocasiones.

- **Factores de Riesgo**

Los estudios han demostrado que la presencia del alelo HLA B*5701 está asociado con un aumento significativo en el riesgo de desarrollar una reacción de hipersensibilidad al abacavir. En el estudio prospectivo CNA106030 (PREDICT-1), el uso de una detección del alelo HLA B*5701previa a la terapia, , y la prevención subsiguiente de la administración de abacavir a pacientes con este alelo, redujo la tasa de incidencia de reacciones de hipersensibilidad clínicamente sospechosas al abacavir, de 7.8% (66 de 847) a 3.4% (27 de 803) (p<0.0001), y la tasa de incidencia de reacciones de hipersensibilidad confirmadas mediante la prueba del parche cutáneo, de 2.7% (23 de 842) a 0.0% (0 de 802) (p<0.0001). Con base en este estudio, se estima que de 48% a 61% de los pacientes que presentan el alelo HLA B*5701 desarrollará alguna reacción de hipersensibilidad durante el ciclo terapéutico de abacavir, en comparación con 0% a 4% de los pacientes que no presentan el alelo HLA B*5701.

Los médicos deberán contemplar la detección de la presencia del alelo HLA B*5701 en cualquier paciente infectado por VIH que no haya sido expuesto previamente al abacavir. Se recomienda instituir un procedimiento de detección antes de reiniciar el tratamiento con abacavir en pacientes con un estatus de HLA-B*5701 desconocido, y que hayan tolerado previamente el abacavir. No se recomienda el uso de abacavir en pacientes que tengan diagnóstico de del alelo HLA B*5701, por lo cual deberá contemplarse sólo bajo circunstancias excepcionales donde el beneficio potencial exceda al riesgo, y bajo una estrecha supervisión médica.

En cualquier paciente tratado con abacavir, el diagnóstico clínico de una reacción de hipersensibilidad sospechosa deberá seguir siendo la base de una toma de decisiones clínicas. Aún en ausencia del alelo HLA B*5701, es importante suspender la administración del abacavir, y no volver a exponer al paciente a este

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

fármaco, si no es posible descartar una reacción de hipersensibilidad por motivos clínicos, debido al potencial de que se presente una reacción severa o hasta mortal.

- **Descripción Clínica**

La reacción de hipersensibilidad se caracteriza por la aparición de síntomas que indican compromiso multiorgánico. La mayoría de los pacientes tienen fiebre y/o erupción cutánea como parte del síndrome.

Algunos de los otros síntomas de hipersensibilidad pueden ser fatiga, malestar general, síntomas gastrointestinales, tales como náuseas, vómito, diarrea o dolor abdominal, y signos y síntomas respiratorios tales como disnea, dolor de garganta, tos y hallazgos anormales en las radiografías torácicas (predominantemente infiltrados, los cuales pueden ser localizados). Los síntomas de esta reacción de hipersensibilidad pueden presentarse en cualquier momento durante el tratamiento con abacavir, pero generalmente se presentan dentro de las seis primeras semanas de tratamiento. Los síntomas empeoran con la continuación del tratamiento y pueden ser potencialmente mortales. Estos síntomas generalmente remiten con la discontinuación del abacavir.

- **Tratamiento Clínico:**

Independientemente de su estatus de HLA-B*5701, cualquier paciente que desarrolle signos o síntomas de hipersensibilidad debe ponerse en contacto inmediatamente con su médico para obtener asesoramiento. Si se diagnostica una reacción de hipersensibilidad, Kivexa® debe ser descontinuado de inmediato. Kivexa®, o cualquier otro producto medicinal que contenga abacavir (p.ej., Ziagen®, Trizivir®), nunca debe reinstaurarse después de una reacción de hipersensibilidad, pues podrían recurrir síntomas más severos en cuestión de horas e incluir hipotensión potencialmente mortal y muerte.

Para evitar un retardo en el diagnóstico y minimizar el riesgo de una reacción de hipersensibilidad potencialmente mortal, Kivexa® debe ser discontinuado permanentemente si no puede excluirse la hipersensibilidad, incluso cuando haya otros diagnósticos posibles (enfermedades respiratorias, enfermedad de tipo gripal, gastroenteritis o reacciones a otras medicaciones). Kivexa®, o cualquier otro producto medicinal que contenga abacavir (p.ej., Ziagen®, Trizivir®), no debe reinstaurarse aunque se presente una recurrencia de los síntomas después de la reprovocación con una o varias medicaciones alternativas.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

- **Consideraciones especiales después de una interrupción del tratamiento con Kivexa®**

Independientemente del estatus de HLA-B*5701 de un paciente, si el tratamiento con cualquier producto conteniendo abacavir ha sido discontinuado y se está considerando la reinstauración de la terapia con Kivexa®, la razón de la discontinuación debe ser evaluada para asegurar que el paciente no haya tenido síntomas de una reacción de hipersensibilidad. Si no puede excluirse una reacción de hipersensibilidad, no debe reinstaurarse Kivexa® ni cualquier otro producto medicinal que contenga abacavir (p.ej., Ziagen®, Trizivir®).

Han habido reportes poco frecuentes de reacción de hipersensibilidad después de la reintroducción de abacavir, donde la interrupción estuvo precedida por un solo síntoma clave de hipersensibilidad (erupción cutánea, fiebre, malestar general/fatiga, síntomas gastrointestinales o un síntoma respiratorio). Si se decide reinstaurar Kivexa® en estos pacientes, esto debe hacerse únicamente bajo supervisión médica directa.

En muy raras ocasiones se han reportado reacciones de hipersensibilidad en pacientes que han reinstaurado el tratamiento y que no habían tenido síntomas precedentes de una reacción de hipersensibilidad. Si se decide reinstaurar Kivexa, esto sólo debe hacerse si el paciente u otras personas pueden tener fácil acceso a una atención médica apropiada.

Se recomienda instituir un procedimiento de detección del alelo HLA-B*5701 antes de reiniciar el tratamiento con abacavir en pacientes con un estatus de HLA-B*5701 desconocido, y que hayan tolerado previamente el abacavir. No se recomienda reiniciar el tratamiento con abacavir en aquellos pacientes con resultados positivos para la prueba de detección del alelo HLA-B*5701, y sólo se debe contemplar en circunstancias excepcionales donde el beneficio potencial exceda el riesgo, y con una estrecha supervisión médica.

- **Información esencial para los pacientes**

Los médicos que prescriban Kivexa® deben asegurarse que los pacientes tengan pleno conocimiento acerca de la siguiente información sobre la reacción de hipersensibilidad:
-los pacientes deben ser concientizados de la posibilidad de una reacción de hipersensibilidad al abacavir que podría resultar en una reacción potencialmente

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

mortal o incluso la muerte y que existe un mayor riesgo de que desarrollen alguna reacción de hipersensibilidad si son HLA-B*5701-positivos.

- **Se debe informar a los pacientes que las personas HLA-B*5701-negativas también pueden experimentar reacciones de hipersensibilidad al abacavir. Por lo tanto, cualquier paciente que desarrolle signos o síntomas consistentes con una posible reacción de hipersensibilidad al abacavir, deben contactar inmediatamente a su médico.**

- **Los pacientes que sean hipersensibles al abacavir hay que recordarles que nunca deben tomar otra vez Kivexa® ni ningún otro producto medicinal que contenga abacavir (p.ej. Ziagen®, Trizivir®), independientemente de su estatus de HLA-B*5701.**

- **Para evitar la reinstauración de Kivexa®, a los pacientes que hayan experimentado una reacción de hipersensibilidad debe pedírseles que devuelvan a la farmacia las tabletas restantes de Kivexa®.**

- **A los pacientes que hayan discontinuado Kivexa® por cualquier razón, y particularmente por posibles reacciones adversas o enfermedad, debe recomendárseles que se pongan en contacto con su médico antes de empezar a tomarlo otra vez.**
- **A cada paciente debe recordársele que lea el Folleto Anexo al Envase del Producto incluido en el paquete de Kivexa®. Debe recordárseles la importancia de sacar la Tarjeta de Alerta incluida en el paquete, y llevarla siempre consigo.**

Acidosis Láctica/Hepatomegalia grave con Esteatosis: Se han reportado acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis, incluyendo casos mortales, con el uso de análogos nucleosídicos antirretrovíricos, ya sean solos o en combinación, tales como el abacavir y la lamivudina. La mayoría de estos casos se ha presentado en mujeres.
Entre las características clínicas que pueden indicar el desarrollo de acidosis láctica se incluyen: debilidad generalizada, anorexia y pérdida de peso corporal repentina e inexplicable, síntomas gastrointestinales y síntomas respiratorios (disnea y taquipnea).

Se debe proceder con precaución cuando se administre Kivexa® particularmente a aquellos con factores conocidos de riesgo de enfermedad hepática. El tratamiento con Kivexa® debe ser suspendido en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio que sugieran acidosis láctica con o

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

sin hepatitis (que puede incluir hepatomegalia y esteatosis, aún en ausencia de elevaciones notables en los niveles de aminotransferasa)

Lipodistrofia - En algunos pacientes que recibían terapia antirretroviral en combinación se han observado, separadamente o en conjunto, redistribución/acumulación de la grasa corporal, incluyendo obesidad central, agrandamiento del tejido adiposo dorsocervical (joroba de búfalo), emaciación periférica, adelgazamiento facial, ginecomastia, elevación de las concentraciones séricas de lípidos y sanguíneas de glucosa.

Aunque todos los miembros de las clases de productos medicinales designados como inhibidores de la proteasa (IP) e inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INTI) han estado asociados con uno o más de estos eventos adversos específicos, vinculados con un síndrome general comúnmente conocido como lipodistrofia, los datos indican que hay diferencias en el riesgo entre los miembros individuales de las respectivas clases terapéuticas.

Además, el síndrome de lipodistrofia tiene una etiología multifactorial; donde, por ejemplo, el estado de la enfermedad causada por el VIH, la edad avanzada y la duración del tratamiento antirretroviral, todos posiblemente jugando un rol sinérgico importante.

Por el momento se desconocen las consecuencias a largo plazo de estos eventos.
El examen clínico debe incluir evaluación en busca de signos físicos de redistribución del tejido adiposo. Se debe considerar la medición de los lípidos séricos y la glucosa sanguínea. Los trastornos lipídicos deben ser manejados en la forma clínicamente apropiada.

Síndrome de Reconstitución Inmunológica: En pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmunológica severa al momento de iniciar la terapia antirretroviral (TAR), puede surgir una reacción inflamatoria a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales y causar condiciones clínicas serias, o agravar los síntomas. Típicamente, tales reacciones se han observado en el lapso de las primeras semanas o meses de haber iniciado la TAR. Ejemplos relevantes son la retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o focales y neumonía por *Pneumocystis jiroveci (P. carinii)*. Cualquier síntoma inflamatorio debe ser evaluado sin retraso e iniciar el tratamiento cuando sea necesario. Se ha reportado la presentación de enfermedades autoimmunes (tales como la enfermedad de Graves, polimiositis y el síndrome de Guillain-Barre)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

durante las fases iniciales de la reconstitución inmunitaria, sin embargo, el tiempo de aparición es mas variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento y algunas veces pueden ser de presentación atípica.

Pacientes coinfectados con el virus de hepatitis B: - El uso de lamivudina en estudios clínicos y en productos comercializados ha demostrado que algunos pacientes con enfermedad crónica causada por el virus de hepatitis B (VHB) podrían experimentar evidencia clínica o de laboratorio de hepatitis recurrente al descontinuar la lamivudina, lo cual podría tener consecuencias más graves en los pacientes con enfermedad hepática descompensada. Si Kivexa es descontinuado en pacientes co-infectados con el virus de la hepatitis B, se deberían considerar el monitoreo periódico de las pruebas de la función hepática así como de los marcadores de la replicación del VHB.

Infecciones oportunistas: - Los pacientes que reciben Kivexa o cualquier otro tratamiento antirretroviral todavía pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección causada por el VIH. Por lo tanto, los pacientes deben permanecer bajo una estrecha observación clínica de médicos experimentados en el tratamiento de estas enfermedades asociadas con el VIH.

Transmisión de la infección: Se les debe notificar a los pacientes que el tratamiento antirretroviral actual, incluso con Kivexa®, no ha demostrado evitar el riesgo de transmisión del VIH a otros por contacto sexual o contaminación de la sangre. Se deben seguir tomando las precauciones apropiadas.

Infarto de Miocardio:
En un estudio epidemiológico de carácter prospectivo y observacional, diseñado para investigar el índice de casos de infartos de miocardio en pacientes bajo terapia antirretroviral de combinación de fármacos, el uso de abacavir dentro de los seis meses previos estuvo correlacionado con un incremento en el riesgo de desarrollar infarto de miocardio. En un análisis global de estudios clínicos patrocinados por GSK, no se observó riesgo excedente alguno de desarrollar infarto de miocardio con el uso de abacavir. No existe un mecanismo biológico conocido que explique un incremento potencial. Todos los datos disponibles a partir de cohortes observacionales y estudios clínicos controlados no son concluyentes en lo que respecta a la relación entre el tratamiento con abacavir y el riesgo de desarrollar infarto de miocardio.

Como medida precautoria, se deberá contemplar el riesgo subyacente de cardiopatía coronaria al prescribir terapias antirretrovirales, incluyendo abacavir,

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

y tomar las medidas necesarias para minimizar todos los factores de riesgo modificables (p.ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus y tabaquismo).

Nuevas interacciones:

Interacciones

Como Kivexa® contiene abacavir y lamivudina, todas las interacciones que puedan haberse identificado con estos agentes individualmente pueden presentarse con Kivexa. Los estudios clínicos han demostrado que no hay interacciones clínicamente significativas entre el abacavir y lamivudina. El abacavir y la lamivudina no son metabolizados significativamente por las enzimas del citocromo P_{450} (tales como CYP 3A4, CYP 2C9 o CYP 2D6) ni tampoco inhiben o inducen este sistema enzimático. Por lo tanto, hay poco potencial de interacciones con productos antirretrovirales tales como inhibidores de la proteasa, análogos no nucleosídicos y otros productos medicinales metabolizados por las principales enzimas del citocromo P_{450}.

La probabilidad de interacciones metabólicas con lamivudina es baja debido a la limitación de su metabolismo y la fijación a las proteínas plasmáticas, y a su aclaramiento renal casi completo. La lamivudina es eliminada predominantemente por secreción catiónica orgánica activa. Se debería considerar la posibilidad de interacciones con otros productos medicinales administrados en forma concurrente, particularmente cuando su ruta principal de eliminación sea la renal.

Interacciones aplicables al abacavir

Etanol: El metabolismo del abacavir es alterado por la administración concomitante de etanol, lo cual resulta en un aumento del área bajo la curva (ABC) de abacavir de aproximadamente 41%. Tomando en cuenta el perfil de seguridad del abacavir, estos hallazgos no se consideran clínicamente significativos. El abacavir no tiene efectos sobre el metabolismo del etanol.

Metadona: En un estudio farmacocinético, la coadministración de 600 mg de abacavir dos veces al día con metadona demostró una reducción de 35% de la concentración máxima (C_{max}) del abacavir y una prolongación de una hora en el tiempo para alcanzar la concentración máxima (t_{max}), pero el ABC permaneció inalterada. Los cambios en los parámetros farmacocinéticos del abacavir no se consideran clínicamente relevantes. En este estudio, el abacavir aumentó en 22%

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

la eliminación sistémica media de la metadona. Este cambio no se considera clínicamente relevante para la mayoría de los pacientes; sin embargo, ocasionalmente podría requerirse reajuste de la dosis de metadona.

Interacciones aplicables a la lamivudina

Trimetoprim - La administración de 160/800 mg de trimetoprim/sulfametoxazol (co-trimoxazol) produce un aumento de 40% en la exposición a la lamivudina, atribuible al componente trimetoprim. Sin embargo, a menos que el paciente tenga deterioro renal, no es necesario ajustar la dosis de lamivudina (ver Posología y Administración). La lamivudina no tiene efectos sobre los parámetros farmacocinéticos del trimetoprim o el sulfametoxazol. No se ha estudiado el efecto de la coadministración de lamivudina con dosis más altas de co-trimoxazol usadas para el tratamiento de la neumonía por *Pneumocystis jiroveci (P.carinii)* y la toxoplasmosis.

Zalcitabina - Cuando los dos productos medicinales se usan en forma concurrente, la lamivudina podría inhibir la fosforilación intracelular de la zalcitabina. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Kivexa® en combinación con zalcitabina.

Emtricitabina: La lamivudina puede inhibir la fosforilación intracelular de emtricitabina cuando se usan concomitantemente los dos medicamentos. Adicionalmente, el mecanismo de resistencia viral para ambos, lamivudina y emtricitabina, es mediado vía mutación del mismo gene viral de la transcriptasa reversa (M184V) y por lo tanto puede limitarse la eficacia terapéutica de esta terapia medicamentosa combinada. No se recomienda el uso combinado de lamivudina en combinación con emtricitabina o combinaciones fijas conteniendo emtricitabina.

Propiedades Farmacológicas

Efectos Farmacodinámicos

La actividad antiviral de abacavir en cultivos celulares no fue antagonizada cuando se combina con los inhibidores nucleosidos de la transcriptasa reversa (NRTIs) didanosina, emtricitabina, lamivudina, stavudina, tenofovir, zalcitabina o zidovudina, los inhibidores no nucleosidos de la transcriptasa reversa (NNRTI) nevirapina, o el inhibidor de la proteasa (PI) amprenavir. No se observaron

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

efectos antagónicos in vitro con lamivudina y otros antirretrovirales (agentes probados: abacavir, didanosina, nevirapina, zalcitabina, y zidovudina).

La resistencia del VIH-1 a la lamivudina entraña el desarrollo de un cambio del aminoácido M184V cercano al sitio de actividad de la TI viral. Esta variante surge tanto in vitro como en los pacientes infectados con el VIH-1 tratados con terapia antirretroviral que contenga lamivudina. Las mutaciones M184V exhiben susceptibilidad considerablemente disminuida a la lamivudina así como decremento de su capacidad replicativa viral in vitro. Los estudios in vitro indican que los aislados de virus resistentes a la zidovudina pueden volverse sensibles a este antirretroviral cuando adquieren simultáneamente resistencia a la lamivudina. Sin embargo, la relevancia clínica de esos hallazgos todavía no ha sido bien definida.

Se han seleccionado in vitro aislados del VIH-1 resistentes al abacavir y están asociados con cambios genotípicos específicos en la región de los codones (codones M184V, K65R, L74V y Y115F) de la transcriptasa inversa (TI). La resistencia viral al abacavir se desarrolla en forma relativamente lenta in vitro e in vivo, y requiere varias mutaciones para alcanzar un aumento de ocho veces de la concentración inhibitoria 50% (CSI 50%) sobre el virus de tipo silvestre, el cual podría ser un nivel clínicamente relevante. Los aislados resistentes al abacavir también pueden exhibir sensibilidad disminuida a la lamivudina, la zalcitabina, el tenofovir, la emtricitabina y/o la didanosina, pero siguen siendo sensibles a la zidovudina y la estavudina.

Es improbable que llegue a presentarse resistencia cruzada entre el abacavir o la lamivudina y los antirretrovirales de otras clases; por ejemplo, inhibidores de la proteasa (IPs) o inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INNTIs). Se ha demostrado decremento de la susceptibilidad al abacavir en los aislados clínicos de pacientes con replicación viral no controlada, que habían sido tratados previamente con otros inhibidores nucleosídicos y eran resistentes a los mismos.

Es improbable que los aislados clínicos con tres o más mutaciones asociadas con los INTIs sean susceptibles al abacavir. La resistencia cruzada conferida por la mutación M184V de la TI está limitada a la clase de agentes antirretrovirales designados como inhibidores nucleosídicos. La zidovudina, la estavudina, el abacavir y el tenofovir mantienen sus actividades antirretrovirales contra el VIH-1 resistente a la lamivudina que sólo alberga la mutación M184V.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Farmacocinética:

Pacientes con deterioro hepático: - Se han obtenido datos farmacocinéticos del abacavir y la lamivudina en forma individual. El abacavir es metabolizado principalmente por el hígado. Los parámetros farmacocinéticos del abacavir han sido estudiados en pacientes con deterioro hepático leve (calificación de Child-Pugh de 5 a 6). Los resultados demostraron que hubo un aumento medio de 1.89 veces en el ABC de abacavir y de 1.58 veces en la vida media del abacavir. Las ABC de los metabolitos no fueron modificadas por la enfermedad hepática. Sin embargo, las velocidades de formación y eliminación de los metabolitos disminuyeron.

Es probable que se requiera reducir la dosis de abacavir en los pacientes con deterioro hepático leve. Por lo tanto, para tratar a estos pacientes debería usarse la preparación separada de abacavir (Ziagen®). Los parámetros farmacocinéticos del abacavir no han sido estudiados en pacientes con deterioro hepático moderado o severo.

Se espera que las concentraciones plasmáticas del abacavir sean variables y con aumentos sustanciales en estos pacientes.

Por lo tanto, Kivexa® no se recomienda en pacientes con deterioro hepático moderado y severo.

Los datos obtenidos acerca de la lamivudina en pacientes con deterioro hepático moderado a severo demuestran que los parámetros farmacocinéticos no son afectados significativamente por la disfunción hepática.

3.1.9.4. TRIZIVIR® TABLETAS

Expediente : 19910152
Radicado : 2014082728
Fecha : 2014/07/09
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.
Fabricante : GlaxoSmithKline Colombia S.A. Centro nacional de distribución

Composición: Cada tableta contiene sulfato de abacavir 351 mg equivalente a 300 mg de abacavir, lamivudina 150 mg, zidovudina 300 mg

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Indicaciones: Se indica en la terapia antirretrovírica para tratar la infección ocasionada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad.

Contraindicaciones: La formulación Trizivir se contraindica en aquellos pacientes con hipersensibilidad conocida a Trizivir o a cualquiera de sus componentes (abacavir, lamivudina o zidovudina), o a cualquiera de los excipientes de la formulación trizivir en tabletas. La formulación Trizivir se contraindica en los pacientes que padezcan insuficiencia hepática. Debido al ingrediente activo zidovudina, trizivir se contraindica en los pacientes con recuentos de neutrófilos anormalmente bajos (< 0.75 x 109/l), o niveles de hemoglobina anormalmente bajos (< 7.5 g/dl ó 4.65 mmol/l).

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

- Modificación de Dosificación
- Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias.
- Modificación de interacciones
- Propiedades Farmacológicas
- Inserto versión GDS22/IPI13 de fecha 29 de Octubre de 2013
-Información para prescribir versión GDS22/IPI13 de fecha 29 de Octubre de 2013
- Tarjeta de alerta basada en inserto e información para prescribir versión GDS22/IPI13 de fecha 29 de Octubre de 2013

Nueva dosificación:

Dosis y Administración

La terapia debe ser iniciada por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección ocasionada por VIH.
Cuando se indique que debe suspenderse la terapia con alguna de las sustancias activas de Trizivir®, o cuando se requiera reducir la dosificación, existen preparaciones separadas de abacavir (Ziagen®), lamivudina (Epivir®) y zidovudina (Retrovir®).

- Adultos y adolescentes

La dosis recomendada de Trizivir® en adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad consiste en una tableta administrada dos veces al día. La formulación Trizivir® puede tomarse con o sin alimentos.

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

La formulación Trizivir® no debe administrarse a adolescentes y adultos cuyos pesos corporales sean inferiores a 40 kg, ya que al tratarse de una tableta de dosis fijas, es imposible hacer una reducción en la dosificación.

- Pacientes de edad avanzada

Actualmente no se dispone de datos farmacocinéticos sobre pacientes mayores de 65 años de edad. Se recomienda tener un cuidado especial en este grupo de edad debido a los cambios asociados con la edad, como la disminución de la función renal y la alteración en los parámetros hematológicos.

- Insuficiencia renal

Es posible que se requiera hacer una reducción en la dosificación de lamivudina o zidovudina en los pacientes que padezcan insuficiencia renal. Por tanto, es recomendable administrar preparaciones separadas de abacavir, lamivudina y zidovudina a los pacientes con una función renal deteriorada (depuración de creatinina inferior a 50 mL/min)

- Insuficiencia hepática

Se pueden requerir ajustes en la dosificación tanto de abacavir como de zidovudina en pacientes con insuficiencia hepática leve (grado A de Child-Pugh). Como no es posible la reducción de la dosis con Trizivir®, se deben usar las preparaciones separadas de Ziagen®, Epivir® y Retrovir® cuando se considere necesario. No se recomienda Trizivir® en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave (grados B o C de Child-Pugh)

- Ajustes de dosificación en los pacientes con efectos adversos hematológicos

Es posible que se requiera realizar ajustes en la dosificación de zidovudina si los niveles de hemoglobina descienden a un valor inferior a 9 g/dL ó 5.59 mmol/L, o si el recuento de neutrófilos desciende a un valor inferior a 1.0 x 10^9/L. Por tanto, se deberán administrar preparaciones separadas de abacavir, zidovudina y lamivudina a estos pacientes

- Nuevas Contraindicaciones:

La formulación Trizivir® se contraindica en aquellos pacientes con hipersensibilidad conocida a Trizivir® o a cualquiera de sus componentes (abacavir, lamivudina o zidovudina), o a cualquiera de los excipientes de la formulación Trizivir® en tabletas.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Debido al ingrediente activo zidovudina, Trizivir® se contraindica en los pacientes con recuentos de neutrófilos anormalmente bajos (< 0.75 x 10^9/L), o niveles de hemoglobina anormalmente bajos (< 7.5 g/dL ó 4.65 mmol/L)

- Nuevas Advertencias y Precauciones

Hipersensibilidad al abacavir:
En general en estudios clínicos realizados antes de la introducción del procedimiento de detección del alelo HLA-B*5701, aproximadamente un 5% de los sujetos que recibieron abacavir desarrolló alguna reacción de hipersensibilidad, la cual rara vez tuvo desenlaces fatales.

Factores de Riesgo:

Los estudios han demostrado que la presencia del alelo HLA B*5701 está asociado con un aumento significativo en el riesgo de desarrollar una reacción de hipersensibilidad al abacavir. En el estudio prospectivo CNA106030 (PREDICT-1), el uso de una detección del alelo HLA B*5701 previa a la terapia, y la prevención subsiguiente de la administración de abacavir a pacientes con este alelo, redujo la tasa de incidencia de reacciones de hipersensibilidad clínicamente sospechosas al abacavir, de 7.8% (66 de 847) a 3.4% (27 de 803) (p<0.0001), y la tasa de incidencia de reacciones de hipersensibilidad confirmadas mediante la prueba del parche cutáneo, de 2.7% (23 de 842) a 0.0% (0 de 802) (p<0.0001). Con base en este estudio, se estima que de 48% a 61% de los pacientes que presentan el alelo HLA B*5701 desarrollará alguna reacción de hipersensibilidad durante el ciclo terapéutico de abacavir, en comparación con 0% a 4% de los pacientes que no presentan el alelo HLA B*5701.

Los médicos deberán contemplar la detección de la presencia del alelo HLA B*5701 en cualquier paciente infectado por VIH que no haya sido expuesto previamente al abacavir. Se recomienda instituir un procedimiento de detección antes de reiniciar el tratamiento con abacavir en pacientes con un estatus de HLA-B*5701 desconocido, y que hayan tolerado previamente el abacavir. No se recomienda el uso de abacavir en pacientes que tengan el alelo HLA B*5701, por lo cual deberá contemplarse sólo bajo circunstancias excepcionales donde el beneficio potencial exceda al riesgo, y bajo una estrecha supervisión médica.

En cualquier paciente tratado con abacavir, el diagnóstico clínico de una reacción de hipersensibilidad sospechosa deberá seguir siendo la base de una toma de decisiones clínicas. Aún en ausencia del alelo HLA B*5701, es importante suspender la administración del abacavir, y no volver a exponer al paciente a este fármaco, si no es

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

posible descartar una reacción de hipersensibilidad por motivos clínicos, debido al potencial de que se presente una reacción severa o hasta mortal.

- Descripción Clínica

La reacción de hipersensibilidad se caracteriza por la aparición de síntomas que indican afectación de múltiples órganos. La mayoría de los pacientes presenta fiebre o exantema, o ambas cosas, como parte del síndrome.

Algunos de los otros síntomas de hipersensibilidad pueden incluir fatiga, malestar general, síntomas gastrointestinales, como náuseas, vómito, diarrea o dolor abdominal, así como signos y síntomas respiratorios, como disnea, faringitis, tos y hallazgos radiológicos anormales del tórax (predominantemente infiltrados, que pueden ser localizados). Los síntomas de esta reacción de hipersensibilidad pueden presentarse en cualquier momento durante el tratamiento con abacavir, pero de ordinario se presentan dentro de las primeras seis semanas de terapia. Los síntomas empeoran si se continúa con la terapia y pueden llegar a ser potencialmente mortales. Estos síntomas suelen resolverse al suspender la terapia con abacavir.

- Tratamiento Clínico

Independientemente de su estatus de HLA-B*5701, cualquier paciente que desarrolla signos o síntomas de hipersensibilidad debe contactar a su médico inmediatamente para recibir asesoría. Si se diagnostica alguna reacción de hipersensibilidad, debe suspenderse inmediatamente la terapia con Trizivir. Después de la ocurrencia de alguna reacción de hipersensibilidad, nunca debe reiniciarse la terapia con Trizivir, ni con cualquier otro medicamento que contenga abacavir (p.ej.,Ziagen^{MR}, Kivexa^{MR}), ya que en cuestión de horas se pueden volver a presentar síntomas más severos, entre los cuales puede incluirse hipotensión potencialmente mortal e incluso la muerte.

Para evitar una demora en el diagnóstico, y minimizar el riesgo de ocurrencia de alguna reacción de hipersensibilidad potencialmente mortal, debe suspenderse permanentemente la terapia con Trizivir si no es posible descartar una reacción de hipersensibilidad, aún cuando sea posible hacer otros diagnósticos (enfermedades respiratorias, trastornos similares al resfriado, gastroenteritis o reacciones a otros medicamentos). No debe reiniciarse la terapia con Trizivir, ni con cualquier otro medicamento que contenga abacavir (p.ej.,Ziagen, Kivexa), aún en los casos en que se produzca una recurrencia de los síntomas después de una nueva exposición a un medicamento o medicamentos alternativos.

- Consideraciones especiales después de interrumpir una terapia con Trizivir

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Independientemente del estatus de HLA-B*5701 de un paciente, si se ha suspendido la terapia con cualquier producto conteniendo abacavir y se tiene en mente volver a iniciarla con Trizivir, debe evaluarse la razón de la suspensión con el fin de asegurar que el paciente no haya presentado síntomas de alguna reacción de hipersensibilidad. Si no es posible descartar una reacción de hipersensibilidad, no debe reiniciarse la terapia con Trizivir, ni con cualquier otro medicamento que contenga abacavir (p.ej., Ziagen, Kivexa).

Con poca frecuencia se han presentado comunicaciones de reacciones de hipersensibilidad posteriores a la reintroducción de la terapia con abacavir, donde la interrupción fue precedida por un solo síntoma clave de hipersensibilidad (exantema, fiebre, malestar general/fatiga, síntomas gastrointestinales o algún síntoma respiratorio). Si se decide reiniciar la terapia con Trizivir en estos pacientes, esto sólo debe llevarse a cabo bajo supervisión médica directa.

En muy raras ocasiones se han comunicado reacciones de hipersensibilidad en pacientes que han reiniciado la terapia y que no habían presentado anteriormente síntomas de alguna reacción de hipersensibilidad. Si se decide reiniciar la terapia con Trizivir, esto sólo debe llevarse a cabo si el paciente, u otros, pueden acceder rápidamente a cuidados médicos.

Se recomienda instituir un procedimiento de detección del alelo HLA-B*5701 antes de reiniciar el tratamiento con abacavir en pacientes con un estatus de HLA-B*5701 desconocido, y que hayan tolerado previamente el abacavir. No se recomienda reiniciar el tratamiento con abacavir en aquellos pacientes con resultados positivos para la prueba de detección del alelo HLA-B*5701, y sólo se debe contemplar en circunstancias excepcionales donde el beneficio potencial exceda el riesgo, y con una estrecha supervisión médica.

- Información esencial para el paciente

Los médicos que prescriben el medicamento deben asegurarse que los pacientes estén completamente informados con respecto a la siguiente información sobre la reacción de hipersensibilidad.

- Los pacientes deben estar conscientes de la posibilidad de presentar alguna reacción de hipersensibilidad al abacavir, la cual puede dar lugar a una reacción potencialmente mortal e incluso a la muerte y que existe un mayor riesgo de que desarrollen alguna reacción de hipersensibilidad si son HLA-B*5701-positivos.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

- Además, se debe informar a los pacientes que las personas HLA-B*5701-negativas también pueden experimentar reacciones de hipersensibilidad al abacavir. Por lo tanto, cualquier paciente que desarrolle signos o síntomas consistentes con una posible reacción de hipersensibilidad al abacavir, deben contactar inmediatamente a su médico.

- Se debe recordar a aquellos pacientes hipersensibles al abacavir que nunca deben tomar nuevamente Trizivir, ni cualquier otro medicamento que contenga abacavir (p.ej.,Ziagen, Kivexa) independientemente de su estatus de HLA-B*5701.

- Con el fin de evitar la reiniciación de la terapia con Trizivir, se debe pedir a los pacientes que han experimentado alguna reacción de hipersensibilidad que regresen a la farmacia las tabletas de Trizivir restantes.
- Se debe aconsejar a los pacientes que han suspendido la terapia con Trizivir por cualquier razón, y en particular debido a posibles efectos adversos o enfermedades, que se pongan en contacto con su médico antes de reiniciar la terapia.

- Se debe recordar a cada paciente que lea el Folleto de Empaque que se incluye en la caja de Trizivir. Asimismo, se les debe recordar lo importante que es retirar la Tarjeta de Alerta que se incluye en el empaque y llevarla consigo en todo momento.

- Acidosis láctica/hepatomegalia severa con esteatosis

Se han comunicado casos de acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, con inclusión de casos mortales, al usar análogos de nucleósido antirretrovíricos, ya sea solos o en combinación, incluyendo abacavir, lamivudina y zidovudina. La mayoría de estos casos ha tenido lugar en mujeres.

Las manifestaciones clínicas que pueden indicar el desarrollo de acidosis láctica incluyen debilidad generalizada, anorexia y pérdida de peso súbita e inexplicable, así como síntomas gastrointestinales y síntomas respiratorios (disnea y taquipnea).

Se debe tener precaución al administrar Trizivir particularmente a los que se sabe exhiben factores de riesgo de padecer enfermedades hepáticas. Se debe suspender el tratamiento con Trizivir en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio que sugieran la presencia de acidosis láctica con o sin hepatitis (que pueden incluir hepatomegalia y esteatosis, aún en ausencia de elevaciones muy notables en los niveles de aminotransferasas).

- Redistribución de la grasa

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

En algunos pacientes que reciben terapia antirretrovírica de combinación, se ha observado una redistribución / acumulación de grasa corporal, con inclusión de obesidad central, aumento de la grasa dorsocervical (joroba de búfalo), desgaste periférico, desgaste facial, crecimiento mamario, niveles elevados de lípidos séricos y glucosa sanguínea, ya sea por separado o conjuntamente.

Aunque se ha asociado a todos los miembros de las clases de medicamentos Inibidores de proteasa (PI, por su sigla en inglés) e inhibidores nucleosídicos de la transcriptidasa inversa (NRTI, por su sigla en inglés) con uno o más de estos efectos adversos específicos, ligados a un síndrome general conocido comúnmente como lipodistrofia, los datos disponibles indican que existen diferencias en cuanto al riesgo entre los miembros individuales de las respectivas clases terapéuticas.

Además, el síndrome de lipodistrofia tiene una etiología multifactorial; por ejemplo, con el estado de la enfermedad ocasionada por el VIH, la edad avanzada y la duración del tratamiento antirretrovírico, donde todos desempeñan papeles importantes, posiblemente sinérgicos.

En la actualidad, se desconocen las consecuencias a largo plazo de estos efectos.
El examen clínico debe incluir una evaluación de los signos físicos de la redistribución de grasa. Se debe considerar la medición de los niveles de lípidos séricos y glucosa sanguínea. Los trastornos lipídicos deben tratarse según sea clínicamente adecuado.

- Efectos adversos hematológicos

Se puede esperar que los pacientes que reciben tratamiento con zidovudina presenten anemia, neutropenia y leucopenia (de ordinario secundaria a la neutropenia). Estos trastornos ocurren con mayor frecuencia cuando se administran dosis superiores de zidovudina (1200-1500 mg/día) y en pacientes que exhiben una reserva medular deficiente antes del tratamiento, particularmente aquellos con enfermedad por VIH en etapa avanzada. Por tanto, se deben vigilar cuidadosamente los parámetros hematológicos en los pacientes que reciben tratamiento con Trizivir.

De ordinario, estos efectos hematológicos no se observan antes de transcurrir de cuatro a seis semanas de terapia. Por lo general, en aquellos pacientes que presentan enfermedad sintomática por VIH en etapa avanzada, es recomendable realizar análisis de sangre cuando menos cada 2 semanas, durante los primeros 3 meses de terapia, y cuando menos una vez al mes en lo sucesivo. En los pacientes que padecen enfermedad por VIH en etapa temprana, casi no se presentan efectos adversos hematológicos. Dependiendo del estado general del paciente, los análisis de sangre pueden realizarse con menor frecuencia, por ejemplo cada mes o cada tres meses.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Es posible que se requiera realizar un ajuste adicional en la dosificación de zidovudina, en caso de que se presente una mielodepresión o anemia severa durante el tratamiento con Trizivir, o en aquellos pacientes con un deterioro medular preexistente, como por ejemplo, niveles de hemoglobina < 9 g/dl (5.59 mmol/l) o recuentos de neutrófilos < 1.0 x 10^9/l. Como no es posible realizar ajustes en la dosificación de Trizivir, deberán emplearse preparaciones separadas de abacavir, zidovudina y lamivudina.

- Pancreatitis

En raras ocasiones se han observado casos de pancreatitis en algunos pacientes tratados con abacavir, lamivudina y zidovudina. Sin embargo, no es claro si estos casos se debieron a los productos farmacéuticos o a la enfermedad por VIH ya existente. Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Trizivir si surgen signos o síntomas clínicos, o anormalidades de laboratorio, que sugieran la existencia de pancreatitis.

- Pacientes coinfectados por el virus de hepatitis B

Las pruebas clínicas, así como el uso comercial de la lamivudina, han mostrado que algunos pacientes que padecen enfermedad crónica ocasionada por el virus de hepatitis B (VHB) pueden experimentar indicios clínicos, o de laboratorio, de hepatitis recurrente a la suspensión de la terapia con lamivudina, lo cual podría tener consecuencias más severas en aquellos pacientes con enfermedad hepática descompensada. Si se suspende la administración de Trizivir en los pacientes coinfectados con el virus de hepatitis B, debe considerarse una vigilancia periódica tanto de las pruebas de función hepática como de los marcadores de replicación del VHB.

- Pacientes coinfectados por el virus de Hepatitis C:

Al administrar zidovudina como parte del régimen utilizado en el tratamiento del VIH, se han notificado casos de exacerbación de anemia ocasionada por la administración de ribavirina. Sin embargo, aún no se ha dilucidado el mecanismo exacto.
Por tanto, no se recomienda administrar ribavirina y zidovudina de manera concomitante y, si esto ya se encuentra establecido, se debe contemplar un reemplazo de la zidovudina en un régimen terapéutico antirretrovírico de combinación (ART por sus siglas en inglés) ya establecido. Esto es particularmente importante en pacientes con antecedentes conocidos de anemia inducida por la administración de zidovudina.

- Síndrome de Reconstitución Inmunológica

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

En aquellos pacientes infectados por el VIH, que presentan una deficiencia inmunitaria de grado severo al momento de iniciar la terapia antirretrovírica (TAR), puede ocurrir una reacción inflamatoria, o infecciones oportunistas asintomáticas o residuales, que ocasionen serios trastornos clínicos o un agravamiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se observan dentro de las primeras semanas o meses posteriores a la iniciación de la TAR. Ejemplos importantes son la retinitis citomegalovírica, infecciones micobacterianas generalizadas o focales, o ambas, así como neumonía ocasionada por cepas de *Pneumocystis jiroveci (P. carinii)*. Se debe evaluar, sin demora alguna, cualquier síntoma inflamatorio que se presente y, cuando sea necesario, iniciar un tratamiento. Se ha reportado la presentación de enfermedades autoimmunes (tales como la enfermedad de Graves, polimiositis y el síndrome de Guillain-Barre) durante las fases iniciales de la reconstitución inmunitaria, sin embargo, el tiempo de aparición es mas variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento y algunas veces pueden ser de presentación atípica.

- Infecciones oportunistas

Los pacientes que reciben Trizivir, o cualquier otra terapia antirretrovírica, aún pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección ocasionada por el VIH. Por tanto, todos los pacientes deben permanecer bajo observación clínica cercana de médicos experimentados en el tratamiento de estas enfermedades asociadas con el VIH.

- Transmisión de la infección

Se debe advertir a los pacientes que no se ha probado que la terapia antirretrovírica actual, incluyendo Trizivir, prevenga el riesgo de transmisión del VIH a otros sujetos a través del contacto sexual o por contaminación sanguínea. Se deben seguir tomando precauciones adecuadas.

- Medicamentos concomitantes

Se debe advertir a los pacientes que no deben emplear concomitantemente medicamentos autoadministrados.

- Ajuste en la dosificación

En los casos en que se requiera realizar ajustes en la dosificación, deberán administrarse preparaciones separadas de abacavir, lamivudina y zidovudina. En estos casos, los médicos deberán consultar la información individual sobre prescripción de estos medicamentos.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

- Infarto de Miocardio

En un estudio epidemiológico de carácter prospectivo y observacional, diseñado para investigar el índice de casos de infartos de miocardio en pacientes bajo terapia antirretroviral de combinación de fármacos, el uso de abacavir dentro de los seis meses previos estuvo correlacionado con un incremento en el riesgo de desarrollar infarto de miocardio. En un análisis global de estudios clínicos patrocinados por GSK, no se observó riesgo excedente alguno de desarrollar infarto de miocardio con el uso de abacavir. No existe un mecanismo biológico conocido que explique un incremento potencial. Todos los datos disponibles a partir de cohortes observacionales y estudios clínicos controlados no son concluyentes en lo que respecta a la relación entre el tratamiento con abacavir y el riesgo de desarrollar infarto de miocardio.
Como medida precautoria, se deberá contemplar el riesgo subyacente de cardiopatía coronaria al prescribir terapias antirretrovirales, incluyendo abacavir, y tomar las medidas necesarias para minimizar todos los factores de riesgo modificables (p.ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus y tabaquismo).

Nuevas Interacciones:

Interacciones
Los estudios clínicos han demostrado que no se presentan interacciones clínicamente significativas entre el abacavir, la zidovudina y la lamivudina. Como la formulación Trizivir contiene abacavir, lamivudina y zidovudina, existe la posibilidad de que cualesquier interacciones identificadas individualmente con estos agentes tengan lugar al administrar Trizivir.
Las interacciones que se listan a continuación no deben considerarse exhaustivas, pero son representativas de las clases de medicamentos con los cuales debe tenerse precaución.

Interacciones pertinentes al abacavir

Con base en los resultados de los experimentos realizados in vitro y las vías metabólicas principales conocidas del abacavir, el potencial de interacciones mediadas por el citocromo P_{450} con otros medicamentos que impliquen al abacavir es bajo. El abacavir no muestra potencial de inhibición del metabolismo mediado por la enzima 3A4 del citocromo P_{450}. También se ha observado in vitro que el abacavir no inhibe a las enzimas CYP3A4, CYP2C9 o CYP2D6. En estudios clínicos, no se ha observado inducción alguna del metabolismo hepático. Por tanto, existe poco potencial de que surjan interacciones con antirretrovíricos inhibidores de la proteasa y otros medicamentos metabolizados por enzimas importantes del P_{450}.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Etanol: El metabolismo del abacavir se altera al usar etanol en forma concomitante, lo que da lugar a un aumento en el ABC del abacavir de aproximadamente un 41%. Estos hallazgos no se consideran clínicamente significativos. El abacavir carece de efectos sobre el metabolismo del etanol.

Metadona: En un estudio farmacocinético, la coadministración de 600 mg de abacavir, dos veces al día con metadona, mostró una reducción de 35% en la Cmáx de abacavir, así como una demora de una hora en el tmáx, pero el ABC permaneció inalterada. Los cambios en la farmacocinética del abacavir no se consideran clínicamente relevantes. En este estudio, el abacavir aumentó la depuración sistémica media de la metadona en un 22%. No se considera que este cambio sea clínicamente relevante para la mayoría de los pacientes, aunque en ocasiones puede requerirse una retitulación de la dosis de metadona.

Retinoides: Los compuestos retinoides, como la isotretinoína, se eliminan a través de la deshidrogenasa alcohólica. Es posible que se presente alguna interacción con el abacavir, pero no se ha estudiado.

Interacciones pertinentes a la lamivudina

La probabilidad de que se presenten interacciones metabólicas con la lamivudina es baja, ya que tanto la fijación a proteínas plasmáticas como el metabolismo son limitados y, además, hay lugar a una depuración renal casi completa. Se debe considerar la posibilidad de que se presenten interacciones con otros medicamentos administrados concurrentemente, en particular cuando su principal ruta de eliminación sea la renal.

Trimetoprim: La administración de 160 mg/800 mg de trimetoprim/sulfametoxazol (cotrimoxazol) provoca un aumento del 40% en la exposición a la lamivudina, debido al componente trimetoprim. Sin embargo, a menos que el paciente padezca insuficiencia renal, no es necesario realizar ajustes en la dosificación de lamivudina. La lamivudina no tiene efecto alguno sobre la farmacocinética del trimetoprim o del sulfametoxazol. No se ha estudiado el efecto resultante de la coadministración de lamivudina, con dosis elevadas de cotrimoxazol, para el tratamiento de toxoplasmosis y neumonía ocasionada por cepas de Pneumocystis jiroveci (P. carinii).

Zalcitabina: Existe la posibilidad de que la lamivudina inhiba la fosforilación intracelular de la zalcitabina, cuando los dos medicamentos se emplean concurrentemente. Por tanto, no se recomienda el uso de Trizivir en combinación con zalcitabina.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Emtricitabina: La lamivudina puede inhibir la fosforilación intracelular de emtricitabina cuando se usan concomitantemente los dos medicamentos. Adicionalmente, el mecanismo de resistencia viral para ambos, lamivudina y emtricitabina, es mediado vía mutación del mismo gene viral de la transcriptasa reversa (M184V) y por lo tanto puede limitarse la eficacia terapéutica de esta terapia medicamentosa combinada. No se recomienda el uso combinado de lamivudina en combinación con emtricitabina o combinaciones fijas conteniendo emtricitabina.

Interacciones pertinentes a la zidovudina:

La zidovudina se elimina principalmente mediante conjugación hepática, convirtiéndose en un metabolito glucurónido inactivo. Los medicamentos que se eliminan principalmente mediante metabolismo hepático, especialmente por glucuronidación, pueden poseer el potencial de inhibir el metabolismo de la zidovudina.

Atovacuona: La zidovudina no parece afectar el perfil farmacocinético de la atovacuona. Sin embargo, la información farmacocinética ha demostrado que la atovacuona aparentemente disminuye la velocidad metabólica de la zidovudina a su metabolito glucurónido (el ABC en estado estacionario de la zodovudina experimentó un aumento de 33%, mientras las concentraciones plasmáticas máximas del glucurónido disminuyeron 19%). Al administrar dosis de zidovudina de 500 ó 600 mg/día, parecería improbable que un ciclo terapéutico concomitante de tres semanas de duración, con atovacuona administrada en el tratamiento de la NPC (neumonía por *P. carinii*) aguda, sea capaz de producir un aumento en la tasa de incidencia de efectos adversos atribuibles a las elevadas concentraciones plasmáticas de zidovudina. Se deberá tener más cuidado al vigilar a pacientes que reciban tratamiento con atovacuona durante un periodo prolongado.

Claritromicina: Las tabletas de claritromicina reducen el grado de absorción de la zidovudina. Esto puede evitarse al separar la administración de zidovudina y claritromicina por un intervalo de cuando menos dos horas.

Lamivudina: La coadministración de zidovudina con lamivudina ocasiona un aumento del 13% en el grado de exposición a la zidovudina y un aumento del 28% en los niveles plasmáticos máximos. Sin embargo, no se observa algún tipo de alteración significativa en la exposición general (ABC). No se considera que estos aumentos sean importantes para la seguridad del paciente, por lo que no es necesario realizar ajustes en la dosificación. La zidovudina carece de efectos sobre la farmacocinética de la lamivudina.
Fenitoína: En algunos pacientes que reciben zidovudina, se ha comunicado que los niveles sanguíneos de fenitoína son bajos, aunque un paciente exhibió niveles

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

elevados. Estas observaciones sugieren que las concentraciones de fenitoína deben vigilarse cuidadosamente en aquellos pacientes que reciben Trizivir y fenitoína.

Probenecid: Los pocos datos existentes sugieren que el probenecid aumenta la vida media promedio y el área por debajo de la curva de concentración plasmática de la zidovudina, disminuyendo la glucuronidación. En presencia de probenecid, hay una reducción en la excreción renal del glucurónido (y posiblemente de la propia zidovudina).

Rifampicina: Los pocos datos existentes sugieren que la coadministración de zidovudina y rifampicina disminuye el ABC de la zidovudina en un 48% □ 34%. Sin embargo, se desconoce su importancia clínica.
Estavudina: La zidovudina es capaz de inhibir la fosforilación intracelular de la estavudina, al administrar ambos medicamentos en forma concurrente. Por tanto, no se recomienda emplear estavudina en combinación con Trizivir.

Otros medicamentos, incluyendo , pero no limitados a: aspirina, codeína, morfina, metadona, indometacina, ketoprofeno, naproxeno, oxacepam, loracepam, cimetidina, clofibrato, dapsona e isoprinosina, son capaces de alterar el metabolismo de la zidovudina, inhibiendo competitivamente la glucuronidación o inhibiendo directamente el metabolismo microsómico hepático. Antes de emplear estos medicamentos, particularmente en terapia crónica y en combinación con Trizivir, debe considerarse cuidadosamente la posibilidad de que se presenten interacciones.

Especialmente en terapia aguda, el tratamiento concomitante con medicamentos potencialmente nefrotóxicos o mielodepresores (como pentamidina, dapsona, pirimetamina, cotrimoxazol, anfotericina, flucitosina, ganciclovir, interferón, vincristina, vinblastina y doxorrubicina sistémicos) también puede aumentar el riesgo de ocurrencia de reacciones adversas a la zidovudina. Si se requiere administrar una terapia concomitante con Trizivir y cualquiera de estos medicamentos, entonces debe tenerse un cuidado adicional al vigilar la función renal y los parámetros hematológicos. Si es necesario, debe hacerse una reducción en la dosificación de uno o más agentes.

Como existe la posibilidad de que algunos pacientes bajo tratamiento con Trizivir sigan experimentando infecciones oportunistas, es posible que se requiera tomar en cuenta la administración concomitante de una terapia antimicrobiana profiláctica. Tal profilaxis ha incluido cotrimoxazol, pentamidina aerosolizada, pirimetamina y aciclovir. Los pocos datos obtenidos a partir de pruebas clínicas no indican la existencia de algún aumento significativo en el riesgo de ocurrencia de reacciones adversas a la zidovudina con estos medicamentos.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Propiedades Farmacológicas:

- Farmacodinamia

Grupo farmacoterapéutico – análogo de nucleósido, Código ATC: J05 A R04

Mecanismo de Acción
La lamivudina, la zidovudina y el abacavir son inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa, así como potentes inhibidores selectivos del VIH-1 y VIH-2.
Los tres medicamentos se metabolizan secuencialmente, a través de cinasas intracelulares, al 5′-trifosfato (TP) respectivo. La lamivudina TP, el abacavir TP y la zidovudina TP son sustratos e inhibidores competitivos de la transcriptasa inversa del VIH. Sin embargo, su principal actividad antivírica tiene lugar a través de la incorporación de la forma monofosfato al interior de la cadena de ADN vírico, lo cual ocasiona la terminación de la misma. Los trifosfatos de lamivudina, abacavir y zidovudina muestran una afinidad significativamente menor a las polimerasas de ADN de las células anfitrionas.

La actividad antiviral de abacavir en cultivos celulares no fue antagonizada cuando se combina con los inhibidores nucleosidos de la transcriptasa reversa (NRTIs) didanosina, emtricitabina, lamivudina, stavudina, tenofovir, zalcitabina o zidovudina, los inhibidores no nucleosidos de la transcriptasa reversa (NNRTI) nevirapina, o el inhibidor de la proteasa (PI) amprenavir. No se observaron efectos antagónicos in vitro con lamivudina y otros antirretrovirales (agentes probados: abacavir, didanosina, nevirapina, zalcitabina, y zidovudina). No se observaron efectos antagónicos in vitro con zidovudina y otros antirretrovirales (agentes probados: abacavir, didanosina, lamivudina e interferón alfa).

Poblaciones especiales:

- Pacientes de edad avanzada

No se dispone de datos farmacocinéticos de pacientes mayores de 65 años de edad.

- Insuficiencia renal

Los estudios realizados en pacientes con insuficiencia renal demuestran que este padecimiento afecta la eliminación de la zidovudina, debido a que disminuye el grado de depuración renal. Se requiere hacer una reducción en la dosificación de los pacientes cuya depuración de creatinina sea inferior a 50 ml/min. También se ha

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

demostrado que las concentraciones de zidovudina aumentan en los pacientes que padezcan insuficiencia renal en etapa avanzada. El abacavir se metaboliza principalmente a través del hígado, excretándose en la orina y en forma inalterada menos de un 2% del abacavir administrado. En los pacientes con nefropatías en etapa terminal, la farmacocinética del abacavir es similar a la que se observa en los pacientes con una función renal normal.

Como existe la posibilidad de que se requiera realizar ajustes en la dosificación de lamivudina y zidovudina, es recomendable administrar preparaciones separadas de zidovudina, lamivudina y abacavir a los pacientes que exhiben una función renal deteriorada (depuración de creatinina inferior a 50 ml/min).

- Insuficiencia hepática

No se dispone de datos concernientes al uso de Trizivir en pacientes con insuficiencia hepática. Los pocos datos disponibles sobre pacientes con cirrosis sugieren la posibilidad de que se presente una acumulación de zidovudina, a causa de una disminución en la glucuronidación. Los datos obtenidos de pacientes con insuficiencia hepática de grado moderado a severo muestran que la disfunción hepática no afecta significativamente la farmacocinética de la lamivudina.

El abacavir se metaboliza principalmente a través del hígado. La farmacocinética del abacavir ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática de grado leve (Calificación 5-6 de Child-Pugh). Los resultados mostraron que hubo un aumento medio de 1.89 veces en el ABC del abacavir, y de 1.58 veces en la vida media de este mismo. Las ABCs de los metabolitos no sufrieron modificaciones a causa de la enfermedad hepática. Sin embargo, hubo disminuciones en sus velocidades de formación y eliminación. Por tanto, se requiere hacer una reducción en la dosificación de abacavir en los pacientes que padecen insuficiencia hepática de grado leve.

No se ha estudiado la farmacocinética del abacavir en pacientes con insuficiencia hepática de grado moderado a severo, por lo cual Trizivir no se recomienda en estos grupos de pacientes.

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

- Modificación de Dosificación
- Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias.
- Modificación de interacciones

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

- Propiedades Farmacológicas
- Inserto versión GDS22/IPI13 de fecha 29 de Octubre de 2013
- Información para prescribir versión GDS22/IPI13 de fecha 29 de Octubre de 2013
-Tarjeta de alerta basada en inserto e información para prescribir versión GDS22/IPI13 de fecha 29 de Octubre de 2013

Nueva dosificación:

Dosis y Administración

La terapia debe ser iniciada por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección ocasionada por VIH.
Cuando se indique que debe suspenderse la terapia con alguna de las sustancias activas de Trizivir®, o cuando se requiera reducir la dosificación, existen preparaciones separadas de abacavir (Ziagen®), lamivudina (Epivir®) y zidovudina (Retrovir®).

- **Adultos y adolescentes**

La dosis recomendada de Trizivir® en adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad consiste en una tableta administrada dos veces al día. La formulación Trizivir® puede tomarse con o sin alimentos.
La formulación Trizivir® no debe administrarse a adolescentes y adultos cuyos pesos corporales sean inferiores a 40 kg, ya que al tratarse de una tableta de dosis fijas, es imposible hacer una reducción en la dosificación.

- **Pacientes de edad avanzada**

Actualmente no se dispone de datos farmacocinéticos sobre pacientes mayores de 65 años de edad. Se recomienda tener un cuidado especial en este grupo de edad debido a los cambios asociados con la edad, como la disminución de la función renal y la alteración en los parámetros hematológicos.

- **Insuficiencia renal**

Es posible que se requiera hacer una reducción en la dosificación de lamivudina o zidovudina en los pacientes que padezcan insuficiencia renal. Por tanto, es recomendable administrar preparaciones separadas de abacavir, lamivudina y zidovudina a los pacientes con una función renal deteriorada (depuración de creatinina inferior a 50 mL/min)

- **Insuficiencia hepática**

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Se pueden requerir ajustes en la dosificación tanto de abacavir como de zidovudina en pacientes con insuficiencia hepática leve (grado A de Child-Pugh). Como no es posible la reducción de la dosis con Trizivir®, se deben usar las preparaciones separadas de Ziagen®, Epivir® y Retrovir® cuando se considere necesario. No se recomienda Trizivir® en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave (grados B o C de Child-Pugh)

- **Ajustes de dosificación en los pacientes con efectos adversos hematológicos**

Es posible que se requiera realizar ajustes en la dosificación de zidovudina si los niveles de hemoglobina descienden a un valor inferior a 9 g/dL ó 5.59 mmol/L, o si el recuento de neutrófilos desciende a un valor inferior a 1.0 x 10^9/L. Por tanto, se deberán administrar preparaciones separadas de abacavir, zidovudina y lamivudina a estos pacientes

- Nuevas Contraindicaciones:

La formulación Trizivir® se contraindica en aquellos pacientes con hipersensibilidad conocida a Trizivir® o a cualquiera de sus componentes (abacavir, lamivudina o zidovudina), o a cualquiera de los excipientes de la formulación Trizivir® en tabletas.

Debido al ingrediente activo zidovudina, Trizivir® se contraindica en los pacientes con recuentos de neutrófilos anormalmente bajos (< 0.75 x 10^9/L), o niveles de hemoglobina anormalmente bajos (< 7.5 g/dL ó 4.65 mmol/L)

- Nuevas Advertencias y Precauciones

Hipersensibilidad al abacavir:
En general en estudios clínicos realizados antes de la introducción del procedimiento de detección del alelo HLA-B*5701, aproximadamente un 5% de los sujetos que recibieron abacavir desarrolló alguna reacción de hipersensibilidad, la cual rara vez tuvo desenlaces fatales.

Factores de Riesgo:

Los estudios han demostrado que la presencia del alelo HLA B*5701 está asociado con un aumento significativo en el riesgo de desarrollar una reacción de hipersensibilidad al abacavir. En el estudio prospectivo CNA106030 (PREDICT-1), el uso de una detección del alelo HLA B*5701previa a la terapia , y la prevención subsiguiente de la administración de abacavir a pacientes con este alelo, redujo

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

la tasa de incidencia de reacciones de hipersensibilidad clínicamente sospechosas al abacavir, de 7.8% (66 de 847) a 3.4% (27 de 803) (p<0.0001), y la tasa de incidencia de reacciones de hipersensibilidad confirmadas mediante la prueba del parche cutáneo, de 2.7% (23 de 842) a 0.0% (0 de 802) (p<0.0001). Con base en este estudio, se estima que de 48% a 61% de los pacientes que presentan el alelo HLA B*5701 desarrollará alguna reacción de hipersensibilidad durante el ciclo terapéutico de abacavir, en comparación con 0% a 4% de los pacientes que no presentan el alelo HLA B*5701.

Los médicos deberán contemplar la detección de la presencia del alelo HLA B*5701 en cualquier paciente infectado por VIH que no haya sido expuesto previamente al abacavir. Se recomienda instituir un procedimiento de detección antes de reiniciar el tratamiento con abacavir en pacientes con un estatus de HLA-B*5701 desconocido, y que hayan tolerado previamente el abacavir. No se recomienda el uso de abacavir en pacientes que tengan el alelo HLA B*5701, por lo cual deberá contemplarse sólo bajo circunstancias excepcionales donde el beneficio potencial exceda al riesgo, y bajo una estrecha supervisión médica.

En cualquier paciente tratado con abacavir, el diagnóstico clínico de una reacción de hipersensibilidad sospechosa deberá seguir siendo la base de una toma de decisiones clínicas. Aún en ausencia del alelo HLA B*5701, es importante suspender la administración del abacavir, y no volver a exponer al paciente a este fármaco, si no es posible descartar una reacción de hipersensibilidad por motivos clínicos, debido al potencial de que se presente una reacción severa o hasta mortal.

- **Descripción Clínica**

La reacción de hipersensibilidad se caracteriza por la aparición de síntomas que indican afectación de múltiples órganos. La mayoría de los pacientes presenta fiebre o exantema, o ambas cosas, como parte del síndrome.

Algunos de los otros síntomas de hipersensibilidad pueden incluir fatiga, malestar general, síntomas gastrointestinales, como náuseas, vómito, diarrea o dolor abdominal, así como signos y síntomas respiratorios, como disnea, faringitis, tos y hallazgos radiológicos anormales del tórax (predominantemente infiltrados, que pueden ser localizados). Los síntomas de esta reacción de hipersensibilidad pueden presentarse en cualquier momento durante el tratamiento con abacavir, pero de ordinario se presentan dentro de las primeras seis semanas de terapia. Los síntomas empeoran si se continúa con la terapia y

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

pueden llegar a ser potencialmente mortales. Estos síntomas suelen resolverse al suspender la terapia con abacavir.

- **Tratamiento Clínico**

Independientemente de su estatus de HLA-B*5701, cualquier paciente que desarrolla signos o síntomas de hipersensibilidad debe contactar a su médico inmediatamente para recibir asesoría. Si se diagnostica alguna reacción de hipersensibilidad, debe suspenderse inmediatamente la terapia con Trizivir®. Después de la ocurrencia de alguna reacción de hipersensibilidad, nunca debe reiniciarse la terapia con Trizivir®, ni con cualquier otro medicamento que contenga abacavir (p.ej. Ziagen®, Kivexa®), ya que en cuestión de horas se pueden volver a presentar síntomas más severos, entre los cuales puede incluirse hipotensión potencialmente mortal e incluso la muerte.

Para evitar una demora en el diagnóstico, y minimizar el riesgo de ocurrencia de alguna reacción de hipersensibilidad potencialmente mortal, debe suspenderse permanentemente la terapia con Trizivir® si no es posible descartar una reacción de hipersensibilidad, aún cuando sea posible hacer otros diagnósticos (enfermedades respiratorias, trastornos similares al resfriado, gastroenteritis o reacciones a otros medicamentos). No debe reiniciarse la terapia con Trizivir®, ni con cualquier otro medicamento que contenga abacavir (p.ej. Ziagen®, Kivexa®), aún en los casos en que se produzca una recurrencia de los síntomas después de una nueva exposición a un medicamento o medicamentos alternativos.

- **Consideraciones especiales después de interrumpir una terapia con Trizivir®**

Independientemente del estatus de HLA-B*5701 de un paciente, si se ha suspendido la terapia con cualquier producto conteniendo abacavir y se tiene en mente volver a iniciarla con Trizivir®, debe evaluarse la razón de la suspensión con el fin de asegurar que el paciente no haya presentado síntomas de alguna reacción de hipersensibilidad. Si no es posible descartar una reacción de hipersensibilidad, no debe reiniciarse la terapia con Trizivir®, ni con cualquier otro medicamento que contenga abacavir (p.ej. Ziagen®, Kivexa®).

Con poca frecuencia se han presentado comunicaciones de reacciones de hipersensibilidad posteriores a la reintroducción de la terapia con abacavir, donde la interrupción fue precedida por un solo síntoma clave de hipersensibilidad (exantema, fiebre, malestar general/fatiga, síntomas gastrointestinales o algún síntoma respiratorio). Si se decide reiniciar la terapia con Trizivir® en estos pacientes, esto sólo debe llevarse a cabo bajo supervisión médica directa.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

En muy raras ocasiones se han comunicado reacciones de hipersensibilidad en pacientes que han reiniciado la terapia y que no habían presentado anteriormente síntomas de alguna reacción de hipersensibilidad. Si se decide reiniciar la terapia con Trizivir®, esto sólo debe llevarse a cabo si el paciente, u otros, pueden acceder rápidamente a cuidados médicos.

Se recomienda instituir un procedimiento de detección del alelo HLA-B*5701 antes de reiniciar el tratamiento con abacavir en pacientes con un estatus de HLA-B*5701 desconocido, y que hayan tolerado previamente el abacavir. No se recomienda reiniciar el tratamiento con abacavir en aquellos pacientes con resultados positivos para la prueba de detección del alelo HLA-B*5701, y sólo se debe contemplar en circunstancias excepcionales donde el beneficio potencial exceda el riesgo, y con una estrecha supervisión médica.

- **Información esencial para el paciente**

Los médicos que prescriben el medicamento deben asegurarse que los pacientes estén completamente informados con respecto a la siguiente información sobre la reacción de hipersensibilidad.

- Los pacientes deben estar conscientes de la posibilidad de presentar alguna reacción de hipersensibilidad al abacavir, la cual puede dar lugar a una reacción potencialmente mortal e incluso a la muerte y que existe un mayor riesgo de que desarrollen alguna reacción de hipersensibilidad si son HLA-B*5701-positivos.

- Además, se debe informar a los pacientes que las personas HLA-B*5701-negativas también pueden experimentar reacciones de hipersensibilidad al abacavir. Por lo tanto, cualquier paciente que desarrolle signos o síntomas consistentes con una posible reacción de hipersensibilidad al abacavir, deben contactar inmediatamente a su médico.

- Se debe recordar a aquellos pacientes hipersensibles al abacavir que nunca deben tomar nuevamente Trizivir®, ni cualquier otro medicamento que contenga abacavir (p.ej. Ziagen®, Kivexa®) independientemente de su estatus de HLA-B*5701.

- Con el fin de evitar la reiniciación de la terapia con Trizivir®, se debe pedir a los pacientes que han experimentado alguna reacción de hipersensibilidad que regresen a la farmacia las tabletas de Trizivir® restantes.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

- Se debe aconsejar a los pacientes que han suspendido la terapia con Trizivir® por cualquier razón, y en particular debido a posibles efectos adversos o enfermedades, que se pongan en contacto con su médico antes de reiniciar la terapia.

- Se debe recordar a cada paciente que lea el Folleto de Empaque que se incluye en la caja de Trizivir®. Asimismo, se les debe recordar lo importante que es retirar la Tarjeta de Alerta que se incluye en el empaque y llevarla consigo en todo momento.

- **Acidosis láctica/hepatomegalia severa con esteatosis**

Se han comunicado casos de acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, con inclusión de casos mortales, al usar análogos de nucleósido antirretrovíricos, ya sea solos o en combinación, incluyendo abacavir, lamivudina y zidovudina. La mayoría de estos casos ha tenido lugar en mujeres.

Las manifestaciones clínicas que pueden indicar el desarrollo de acidosis láctica incluyen debilidad generalizada, anorexia y pérdida de peso súbita e inexplicable, así como síntomas gastrointestinales y síntomas respiratorios (disnea y taquipnea).

Se debe tener precaución al administrar Trizivir® particularmente a los que se sabe exhiben factores de riesgo de padecer enfermedades hepáticas. Se debe suspender el tratamiento con Trizivir® en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio que sugieran la presencia de acidosis láctica con o sin hepatitis (que pueden incluir hepatomegalia y esteatosis, aún en ausencia de elevaciones muy notables en los niveles de aminotransferasas).

- **Redistribución de la grasa**

En algunos pacientes que reciben terapia antirretrovírica de combinación, se ha observado una redistribución / acumulación de grasa corporal, con inclusión de obesidad central, aumento de la grasa dorsocervical (joroba de búfalo), desgaste periférico, desgaste facial, crecimiento mamario, niveles elevados de lípidos séricos y glucosa sanguínea, ya sea por separado o conjuntamente.

Aunque se ha asociado a todos los miembros de las clases de medicamentos Inibidores de proteasa (PI, por su sigla en inglés) e inhibidores nucleosídicos de la transcriptidasa inversa (NRTI, por su sigla en inglés) con uno o más de estos efectos adversos específicos, ligados a un síndrome general conocido comúnmente como lipodistrofia, los datos disponibles indican que existen

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

diferencias en cuanto al riesgo entre los miembros individuales de las respectivas clases terapéuticas.

Además, el síndrome de lipodistrofia tiene una etiología multifactorial; por ejemplo, con el estado de la enfermedad ocasionada por el VIH, la edad avanzada y la duración del tratamiento antirretrovírico, donde todos desempeñan papeles importantes, posiblemente sinérgicos.

En la actualidad, se desconocen las consecuencias a largo plazo de estos efectos.
El examen clínico debe incluir una evaluación de los signos físicos de la redistribución de grasa. Se debe considerar la medición de los niveles de lípidos séricos y glucosa sanguínea. Los trastornos lipídicos deben tratarse según sea clínicamente adecuado.

- **Efectos adversos hematológicos**

Se puede esperar que los pacientes que reciben tratamiento con zidovudina presenten anemia, neutropenia y leucopenia (de ordinario secundaria a la neutropenia). Estos trastornos ocurren con mayor frecuencia cuando se administran dosis superiores de zidovudina (1200-1500 mg/día) y en pacientes que exhiben una reserva medular deficiente antes del tratamiento, particularmente aquellos con enfermedad por VIH en etapa avanzada. Por tanto, se deben vigilar cuidadosamente los parámetros hematológicos en los pacientes que reciben tratamiento con Trizivir®.

De ordinario, estos efectos hematológicos no se observan antes de transcurrir de cuatro a seis semanas de terapia. Por lo general, en aquellos pacientes que presentan enfermedad sintomática por VIH en etapa avanzada, es recomendable realizar análisis de sangre cuando menos cada 2 semanas, durante los primeros 3 meses de terapia, y cuando menos una vez al mes en lo sucesivo. En los pacientes que padecen enfermedad por VIH en etapa temprana, casi no se presentan efectos adversos hematológicos. Dependiendo del estado general del paciente, los análisis de sangre pueden realizarse con menor frecuencia, por ejemplo cada mes o cada tres meses.

Es posible que se requiera realizar un ajuste adicional en la dosificación de zidovudina, en caso de que se presente una mielodepresión o anemia severa durante el tratamiento con Trizivir®, o en aquellos pacientes con un deterioro medular preexistente, como por ejemplo, niveles de hemoglobina < 9 g/dL (5.59 mmol/L) o recuentos de neutrófilos < 1.0 x 10^9/L. Como no es posible realizar

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

ajustes en la dosificación de Trizivir®, deberán emplearse preparaciones separadas de abacavir, zidovudina y lamivudina.

- **Pancreatitis**

En raras ocasiones se han observado casos de pancreatitis en algunos pacientes tratados con abacavir, lamivudina y zidovudina. Sin embargo, no es claro si estos casos se debieron a los productos farmacéuticos o a la enfermedad por VIH ya existente. Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Trizivir® si surgen signos o síntomas clínicos, o anormalidades de laboratorio, que sugieran la existencia de pancreatitis.

- **Pacientes coinfectados por el virus de hepatitis B**

Las pruebas clínicas, así como el uso comercial de la lamivudina, han mostrado que algunos pacientes que padecen enfermedad crónica ocasionada por el virus de hepatitis B (VHB) pueden experimentar indicios clínicos, o de laboratorio, de hepatitis recurrente a la suspensión de la terapia con lamivudina, lo cual podría tener consecuencias más severas en aquellos pacientes con enfermedad hepática descompensada. Si se suspende la administración de Trizivir® en los pacientes coinfectados con el virus de hepatitis B, debe considerarse una vigilancia periódica tanto de las pruebas de función hepática como de los marcadores de replicación del VHB.

- **Pacientes coinfectados por el virus de Hepatitis C:**

Al administrar zidovudina como parte del régimen utilizado en el tratamiento del VIH, se han notificado casos de exacerbación de anemia ocasionada por la administración de ribavirina. Sin embargo, aún no se ha dilucidado el mecanismo exacto.
Por tanto, no se recomienda administrar ribavirina y zidovudina de manera concomitante y, si esto ya se encuentra establecido, se debe contemplar un reemplazo de la zidovudina en un régimen terapéutico antirretrovírico de combinación (ART por sus siglas en inglés) ya establecido. Esto es particularmente importante en pacientes con antecedentes conocidos de anemia inducida por la administración de zidovudina.

- **Síndrome de Reconstitución Inmunológica**

En aquellos pacientes infectados por el VIH, que presentan una deficiencia inmunitaria de grado severo al momento de iniciar la terapia antirretrovírica (TAR), puede ocurrir una reacción inflamatoria, o infecciones oportunistas asintomáticas o residuales, que ocasionen serios trastornos clínicos o un agravamiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se observan dentro

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

de las primeras semanas o meses posteriores a la iniciación de la TAR. Ejemplos importantes son la retinitis citomegalovírica, infecciones micobacterianas generalizadas o focales, o ambas, así como neumonía ocasionada por cepas de *Pneumocystis jiroveci (P. carinii)*. Se debe evaluar, sin demora alguna, cualquier síntoma inflamatorio que se presente y, cuando sea necesario, iniciar un tratamiento. Se ha reportado la presentación de enfermedades autoimmunes (tales como la enfermedad de Graves, polimiositis y el síndrome de Guillain-Barre) durante las fases iniciales de la reconstitución inmunitaria, sin embargo, el tiempo de aparición es mas variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento y algunas veces pueden ser de presentación atípica.

- **Infecciones oportunistas**

Los pacientes que reciben Trizivir®, o cualquier otra terapia antirretrovírica, aún pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección ocasionada por el VIH. Por tanto, todos los pacientes deben permanecer bajo observación clínica cercana de médicos experimentados en el tratamiento de estas enfermedades asociadas con el VIH.

- **Transmisión de la infección**

Se debe advertir a los pacientes que no se ha probado que la terapia antirretrovírica actual, incluyendo Trizivir, prevenga el riesgo de transmisión del VIH a otros sujetos a través del contacto sexual o por contaminación sanguínea. Se deben seguir tomando precauciones adecuadas.

- **Medicamentos concomitantes**

Se debe advertir a los pacientes que no deben emplear concomitantemente medicamentos autoadministrados.

- **Ajuste en la dosificación**

En los casos en que se requiera realizar ajustes en la dosificación, deberán administrarse preparaciones separadas de abacavir, lamivudina y zidovudina. En estos casos, los médicos deberán consultar la información individual sobre prescripción de estos medicamentos.

- **Infarto de Miocardio**

En un estudio epidemiológico de carácter prospectivo y observacional, diseñado para investigar el índice de casos de infartos de miocardio en pacientes bajo terapia antirretroviral de combinación de fármacos, el uso de abacavir dentro de los seis meses previos estuvo correlacionado con un incremento en el riesgo de desarrollar infarto de miocardio. En un análisis global de estudios clínicos

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

patrocinados por GSK, no se observó riesgo excedente alguno de desarrollar infarto de miocardio con el uso de abacavir. No existe un mecanismo biológico conocido que explique un incremento potencial. Todos los datos disponibles a partir de cohortes observacionales y estudios clínicos controlados no son concluyentes en lo que respecta a la relación entre el tratamiento con abacavir y el riesgo de desarrollar infarto de miocardio.
Como medida precautoria, se deberá contemplar el riesgo subyacente de cardiopatía coronaria al prescribir terapias antirretrovirales, incluyendo abacavir, y tomar las medidas necesarias para minimizar todos los factores de riesgo modificables (p.ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus y tabaquismo).

Nuevas Interacciones:

Interacciones
Los estudios clínicos han demostrado que no se presentan interacciones clínicamente significativas entre el abacavir, la zidovudina y la lamivudina. Como la formulación Trizivir® contiene abacavir, lamivudina y zidovudina, existe la posibilidad de que cualesquier interacciones identificadas individualmente con estos agentes tengan lugar al administrar Trizivir®.
Las interacciones que se listan a continuación no deben considerarse exhaustivas, pero son representativas de las clases de medicamentos con los cuales debe tenerse precaución.

Interacciones pertinentes al abacavir

Con base en los resultados de los experimentos realizados in vitro y las vías metabólicas principales conocidas del abacavir, el potencial de interacciones mediadas por el citocromo P_{450} con otros medicamentos que impliquen al abacavir es bajo. El abacavir no muestra potencial de inhibición del metabolismo mediado por la enzima 3A4 del citocromo P_{450}. También se ha observado in vitro que el abacavir no inhibe a las enzimas CYP3A4, CYP2C9 o CYP2D6. En estudios clínicos, no se ha observado inducción alguna del metabolismo hepático. Por tanto, existe poco potencial de que surjan interacciones con antirretrovíricos inhibidores de la proteasa y otros medicamentos metabolizados por enzimas importantes del P_{450}.

Etanol: El metabolismo del abacavir se altera al usar etanol en forma concomitante, lo que da lugar a un aumento en el ABC del abacavir de aproximadamente un 41%. Estos hallazgos no se consideran clínicamente significativos. El abacavir carece de efectos sobre el metabolismo del etanol.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Metadona: En un estudio farmacocinético, la coadministración de 600 mg de abacavir, dos veces al día con metadona, mostró una reducción de 35% en la Cmáx de abacavir, así como una demora de una hora en el tmáx, pero el ABC permaneció inalterada. Los cambios en la farmacocinética del abacavir no se consideran clínicamente relevantes. En este estudio, el abacavir aumentó la depuración sistémica media de la metadona en un 22%. No se considera que este cambio sea clínicamente relevante para la mayoría de los pacientes, aunque en ocasiones puede requerirse una retitulación de la dosis de metadona.

Retinoides: Los compuestos retinoides, como la isotretinoína, se eliminan a través de la deshidrogenasa alcohólica. Es posible que se presente alguna interacción con el abacavir, pero no se ha estudiado.

Interacciones pertinentes a la lamivudina

La probabilidad de que se presenten interacciones metabólicas con la lamivudina es baja, ya que tanto la fijación a proteínas plasmáticas como el metabolismo son limitados y, además, hay lugar a una depuración renal casi completa. Se debe considerar la posibilidad de que se presenten interacciones con otros medicamentos administrados concurrentemente, en particular cuando su principal ruta de eliminación sea la renal.

Trimetoprim: La administración de 160 mg/800 mg de trimetoprim/sulfametoxazol (cotrimoxazol) provoca un aumento del 40% en la exposición a la lamivudina, debido al componente trimetoprim. Sin embargo, a menos que el paciente padezca insuficiencia renal, no es necesario realizar ajustes en la dosificación de lamivudina. La lamivudina no tiene efecto alguno sobre la farmacocinética del trimetoprim o del sulfametoxazol. No se ha estudiado el efecto resultante de la coadministración de lamivudina, con dosis elevadas de cotrimoxazol, para el tratamiento de toxoplasmosis y neumonía ocasionada por cepas de Pneumocystis jiroveci (P. carinii).

Zalcitabina: Existe la posibilidad de que la lamivudina inhiba la fosforilación intracelular de la zalcitabina, cuando los dos medicamentos se emplean concurrentemente. Por tanto, no se recomienda el uso de Trizivir® en combinación con zalcitabina.

Emtricitabina: La lamivudina puede inhibir la fosforilación intracelular de emtricitabina cuando se usan concomitantemente los dos medicamentos.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Adicionalmente, el mecanismo de resistencia viral para ambos, lamivudina y emtricitabina, es mediado vía mutación del mismo gene viral de la transcriptasa reversa (M184V) y por lo tanto puede limitarse la eficacia terapéutica de esta terapia medicamentosa combinada. No se recomienda el uso combinado de lamivudina en combinación con emtricitabina o combinaciones fijas conteniendo emtricitabina.

Interacciones pertinentes a la zidovudina:

La zidovudina se elimina principalmente mediante conjugación hepática, convirtiéndose en un metabolito glucurónido inactivo. Los medicamentos que se eliminan principalmente mediante metabolismo hepático, especialmente por glucuronidación, pueden poseer el potencial de inhibir el metabolismo de la zidovudina.

Atovacuona: La zidovudina no parece afectar el perfil farmacocinético de la atovacuona. Sin embargo, la información farmacocinética ha demostrado que la atovacuona aparentemente disminuye la velocidad metabólica de la zidovudina a su metabolito glucurónido (el ABC en estado estacionario de la zidovudina experimentó un aumento de 33%, mientras las concentraciones plasmáticas máximas del glucurónido disminuyeron 19%). Al administrar dosis de zidovudina de 500 ó 600 mg/día, parecería improbable que un ciclo terapéutico concomitante de tres semanas de duración, con atovacuona administrada en el tratamiento de la NPC (neumonía por *P. carinii*) aguda, sea capaz de producir un aumento en la tasa de incidencia de efectos adversos atribuibles a las elevadas concentraciones plasmáticas de zidovudina. Se deberá tener más cuidado al vigilar a pacientes que reciban tratamiento con atovacuona durante un periodo prolongado.

Claritromicina: Las tabletas de claritromicina reducen el grado de absorción de la zidovudina. Esto puede evitarse al separar la administración de zidovudina y claritromicina por un intervalo de cuando menos dos horas.

Lamivudina: La coadministración de zidovudina con lamivudina ocasiona un aumento del 13% en el grado de exposición a la zidovudina y un aumento del 28% en los niveles plasmáticos máximos. Sin embargo, no se observa algún tipo de alteración significativa en la exposición general (ABC). No se considera que estos aumentos sean importantes para la seguridad del paciente, por lo que no es necesario realizar ajustes en la dosificación. La zidovudina carece de efectos sobre la farmacocinética de la lamivudina.

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Fenitoína: En algunos pacientes que reciben zidovudina, se ha comunicado que los niveles sanguíneos de fenitoína son bajos, aunque un paciente exhibió niveles elevados. Estas observaciones sugieren que las concentraciones de fenitoína deben vigilarse cuidadosamente en aquellos pacientes que reciben Trizivir® y fenitoína.

Probenecid: Los pocos datos existentes sugieren que el probenecid aumenta la vida media promedio y el área por debajo de la curva de concentración plasmática de la zidovudina, disminuyendo la glucuronidación. En presencia de probenecid, hay una reducción en la excreción renal del glucurónido (y posiblemente de la propia zidovudina).

Rifampicina: Los pocos datos existentes sugieren que la coadministración de zidovudina y rifampicina disminuye el ABC de la zidovudina en un 48% □ 34%. Sin embargo, se desconoce su importancia clínica.
Estavudina: La zidovudina es capaz de inhibir la fosforilación intracelular de la estavudina, al administrar ambos medicamentos en forma concurrente. Por tanto, no se recomienda emplear estavudina en combinación con Trizivir®.

Otros medicamentos, incluyendo , pero no limitados a: aspirina, codeína, morfina, metadona, indometacina, ketoprofeno, naproxeno, oxacepam, loracepam, cimetidina, clofibrato, dapsona e isoprinosina, son capaces de alterar el metabolismo de la zidovudina, inhibiendo competitivamente la glucuronidación o inhibiendo directamente el metabolismo microsómico hepático. Antes de emplear estos medicamentos, particularmente en terapia crónica y en combinación con Trizivir®, debe considerarse cuidadosamente la posibilidad de que se presenten interacciones.

Especialmente en terapia aguda, el tratamiento concomitante con medicamentos potencialmente nefrotóxicos o mielodepresores (como pentamidina, dapsona, pirimetamina, cotrimoxazol, anfotericina, flucitosina, ganciclovir, interferón, vincristina, vinblastina y doxorrubicina sistémicos) también puede aumentar el riesgo de ocurrencia de reacciones adversas a la zidovudina. Si se requiere administrar una terapia concomitante con Trizivir® y cualquiera de estos medicamentos, entonces debe tenerse un cuidado adicional al vigilar la función renal y los parámetros hematológicos. Si es necesario, debe hacerse una reducción en la dosificación de uno o más agentes.

Como existe la posibilidad de que algunos pacientes bajo tratamiento con Trizivir® sigan experimentando infecciones oportunistas, es posible que se

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

requiera tomar en cuenta la administración concomitante de una terapia antimicrobiana profiláctica. Tal profilaxis ha incluido cotrimoxazol, pentamidina aerosolizada, pirimetamina y aciclovir. Los pocos datos obtenidos a partir de pruebas clínicas no indican la existencia de algún aumento significativo en el riesgo de ocurrencia de reacciones adversas a la zidovudina con estos medicamentos.

Propiedades Farmacológicas:

- **Farmacodinamia**

Grupo farmacoterapéutico – análogo de nucleósido, Código ATC: J05 A R04

Mecanismo de Acción
La lamivudina, la zidovudina y el abacavir son inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa, así como potentes inhibidores selectivos del VIH-1 y VIH-2. Los tres medicamentos se metabolizan secuencialmente, a través de cinasas intracelulares, al 5′-trifosfato (TP) respectivo. La lamivudina TP, el abacavir TP y la zidovudina TP son sustratos e inhibidores competitivos de la transcriptasa inversa del VIH. Sin embargo, su principal actividad antivírica tiene lugar a través de la incorporación de la forma monofosfato al interior de la cadena de ADN vírico, lo cual ocasiona la terminación de la misma. Los trifosfatos de lamivudina, abacavir y zidovudina muestran una afinidad significativamente menor a las polimerasas de ADN de las células anfitrionas.

La actividad antiviral de abacavir en cultivos celulares no fue antagonizada cuando se combina con los inhibidores nucleosidos de la transcriptasa reversa (NRTIs) didanosina, emtricitabina, lamivudina, stavudina, tenofovir, zalcitabina o zidovudina, los inhibidores no nucleosidos de la transcriptasa reversa (NNRTI) nevirapina, o el inhibidor de la proteasa (PI) amprenavir. No se observaron efectos antagónicos in vitro con lamivudina y otros antirretrovirales (agentes probados: abacavir, didanosina, nevirapina, zalcitabina, y zidovudina). No se observaron efectos antagónicos in vitro con zidovudina y otros antirretrovirales (agentes probados: abacavir, didanosina, lamivudina e interferón alfa).

Poblaciones especiales:

- **Pacientes de edad avanzada**

No se dispone de datos farmacocinéticos de pacientes mayores de 65 años de edad.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

- **Insuficiencia renal**

Los estudios realizados en pacientes con insuficiencia renal demuestran que este padecimiento afecta la eliminación de la zidovudina, debido a que disminuye el grado de depuración renal. Se requiere hacer una reducción en la dosificación de los pacientes cuya depuración de creatinina sea inferior a 50 mL/min. También se ha demostrado que las concentraciones de zidovudina aumentan en los pacientes que padezcan insuficiencia renal en etapa avanzada. El abacavir se metaboliza principalmente a través del hígado, excretándose en la orina y en forma inalterada menos de un 2% del abacavir administrado. En los pacientes con nefropatías en etapa terminal, la farmacocinética del abacavir es similar a la que se observa en los pacientes con una función renal normal.

Como existe la posibilidad de que se requiera realizar ajustes en la dosificación de lamivudina y zidovudina, es recomendable administrar preparaciones separadas de zidovudina, lamivudina y abacavir a los pacientes que exhiben una función renal deteriorada (depuración de creatinina inferior a 50 mL/min).

- **Insuficiencia hepática**

No se dispone de datos concernientes al uso de Trizivir® en pacientes con insuficiencia hepática. Los pocos datos disponibles sobre pacientes con cirrosis sugieren la posibilidad de que se presente una acumulación de zidovudina, a causa de una disminución en la glucuronidación. Los datos obtenidos de pacientes con insuficiencia hepática de grado moderado a severo muestran que la disfunción hepática no afecta significativamente la farmacocinética de la lamivudina.

El abacavir se metaboliza principalmente a través del hígado. La farmacocinética del abacavir ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática de grado leve (Calificación 5-6 de Child-Pugh). Los resultados mostraron que hubo un aumento medio de 1.89 veces en el ABC del abacavir, y de 1.58 veces en la vida media de este mismo. Las ABCs de los metabolitos no sufrieron modificaciones a causa de la enfermedad hepática. Sin embargo, hubo disminuciones en sus velocidades de formación y eliminación. Por tanto, se requiere hacer una reducción en la dosificación de abacavir en los pacientes que padecen insuficiencia hepática de grado leve.

No se ha estudiado la farmacocinética del abacavir en pacientes con insuficiencia hepática de grado moderado a severo, por lo cual Trizivir® no se recomienda en estos grupos de pacientes.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

3.1.9.5. RETROVIR® JARABE

Expediente : 1984997
Radicado : 2014082722
Fecha : 2014/07/09
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición: Cada 100 mL de jarabe contiene zidovudina 1 g

Forma farmacéutica: Jarabe

Indicaciones: Coadyuvante en el manejo de pacientes con SIDA o CAS

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la zidovudina. Todo paciente debe tener el diagnostico de sida ó cas confirmado por laboratorio. Para uso exclusivo de especialista.

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

- Modificación de Dosificación
- Propiedades Farmacológicas
- Inserto versión GDS35/IPI10 de fecha 29 de Octubre de 2013
- IPP versión GDS35/IPI10 de fecha 29 de Octubre de 2013

Nueva Dosis y Administración:

La terapia con Retrovir debe ser iniciada por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección ocasionada por el VIH.

- Adultos y adolescentes con un peso corporal no menor de 30 kg

La dosis recomendada de Retrovir, combinado con otros agentes antirretrovíricos, consiste en 250 ó 300 mg dos veces al día.

Tabletas:

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

A fin de garantizar la administración de la dosis completa, sería ideal que la(s) tableta(s) se deglutiera(n) sin triturarse. Para pacientes que sean incapaces de deglutir tabletas, éstas pueden triturarse y adicionarse a una pequeña cantidad de alimentos semisólidos o líquidos, consumiendo la mezcla inmediatamente.

Cápsulas:

A fin de garantizar la administración de la dosis completa, sería ideal que la(s) cápsula(s) se deglutiera(n) sin abrirse. Para pacientes que sean incapaces de deglutir cápsulas, éstas pueden abrirse para adicionar el polvo a una pequeña cantidad de alimentos semisólidos o líquidos, consumiendo la mezcla inmediatamente.

- Niños

Solución/jarabe oral:

Niños con un peso corporal de 9 kg a menos de 30 kg:
La dosis recomendada de Retrovir consiste en 9 mg/kg dos veces al día y administrados en forma concomitante con otros agentes antirretrovíricos.

La dosificación máxima no debe exceder 300 mg administrados dos veces al día.

Niños con un peso corporal de 4 kg a menos de 9 kg:
La dosis recomendada de Retrovir consiste en 12 mg/kg administrados dos veces al día en combinación con otros agentes antirretrovirales.

Cápsulas de 100 mg:

A fin de garantizar la administración de la dosis completa, sería ideal que la(s) cápsula(s) se deglutiera(n) sin abrirse. Para pacientes que sean incapaces de deglutir cápsulas, éstas pueden abrirse para adicionar el polvo a una pequeña cantidad de alimentos semisólidos o líquidos, consumiendo la mezcla inmediatamente.
Niños con un peso corporal de 8 kg a menos de 14 kg:
La dosis recomendada de Retrovir consiste en una cápsula de 100 mg administrada dos veces al día.

Niños con un peso corporal de 14 a 21 kg:

La dosis recomendada de Retrovir consiste en una cápsula de 100 mg tomada por la mañana y dos cápsulas de 100 mg tomadas por la noche.

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Niños con un peso corporal mayor de 21 kg y menor de 30 kg:

La dosis recomendada de Retrovir consiste en dos cápsulas de 100 mg administradas dos veces al día.
Los datos disponibles resultan insuficientes para hacer recomendaciones específicas de dosificación para niños con un peso corporal menor de 4 kg.

- Pacientes de edad avanzada

La farmacocinética de la zidovudina no ha sido estudiada en pacientes mayores de 65 años de edad, por lo que no se dispone de datos específicos. Sin embargo, como se requiere un cuidado especial en este grupo de edad debido a los cambios asociados con la edad, como la disminución de la función renal y las alteraciones en los parámetros hematológicos, se aconseja vigilar adecuadamente a estos pacientes antes y durante el uso de Retrovir.

- Insuficiencia renal

En aquellos pacientes que exhiben insuficiencia renal severa, las dosis diarias de 300 a 400 mg deben resultar adecuadas. Es posible que los parámetros hematológicos y la respuesta clínica influyan en la necesidad de realizar ajustes subsiguientes en la dosificación. La hemodiálisis y la diálisis peritoneal no poseen efecto significativo alguno sobre la eliminación de Retrovir, pero aumentan el grado de eliminación del metabolito glucurónido. En aquellos pacientes con nefropatías en etapa terminal que se mantienen bajo hemodiálisis o diálisis peritoneal, la dosis recomendada consiste en 100 mg administrados cada 6 a 8 horas.

- Insuficiencia hepática

Los datos obtenidos de pacientes con cirrosis sugieren la posibilidad de que ocurra una acumulación de zidovudina en los sujetos que padecen insuficiencia hepática, debido a la reducción de la glucuronidación. Es posible que se requiera realizar ajustes en la dosificación, pero como sólo se dispone de datos limitados, no es posible hacer recomendaciones precisas. Si no es factible practicar una vigilancia de los niveles plasmáticos de zidovudina, los médicos necesitarán vigilar posibles signos de intolerabilidad y realizar ajustes en las dosis o incrementar el intervalo entre ellas, o ambas cosas, según sea adecuado.

- Ajustes de dosificación en los pacientes con efectos adversos hematológicos

Es posible que se requiera reducir la dosificación, o interrumpir la terapia con *Retrovir*, en aquellos pacientes cuyos niveles de hemoglobina desciendan a un valor entre

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

7.5 g/dl (4.65 mmol/l) y 9 g/dl (5.59 mmol/l), o en los que el recuento de neutrófilos descienda a un valor entre 0.75 x 10^9/l y 1.0 x 10^9/l

- Dosificación en la prevención de la transmisión materno-fetal

Los siguientes regímenes de dosificación de Retrovir han demostrado ser eficaces

Estudio ACTG 076: La dosis recomendada de Retrovir en mujeres embarazadas (con más de 14 semanas de gestación) consiste en 500 mg/día, administrados vía oral (100 mg administrados cinco veces al día), hasta que comience el trabajo de parto. Durante el trabajo de parto y el parto, debe administrarse Retrovir vía intravenosa, a dosis de 2 mg/kg de peso corporal, durante un lapso de 1 hora, seguidos por una venoclisis continua de 1 mg/kg/h, hasta pinzar el cordón umbilical.

Los recién nacidos deben recibir 2 mg/kg de peso corporal de solución oral Retrovir, cada 6 horas, comenzando 12 horas después del nacimiento y continuando hasta las seis semanas de edad. Se debe usar una jeringa de tamaño apropiado para asegurar una dosificación exacta en recién nacidos. Se debe aplicar una venoclisis de Retrovir, a dosis de 1.5 mg/kg de peso corporal administrados durante 30 minutos cada 6 horas, a los lactantes incapaces de recibir la dosificación oral.

Estudio realizado en Centros para el Control de Enfermedades de Tailandia (CDC): La dosis recomendada de Retrovir, para administrarse en mujeres embarazadas a partir de la semana 36 de gestación, consiste en 300 mg de Retrovir administrados vía oral, dos veces al día hasta que comience el trabajo de parto y cada tres horas desde el inicio del trabajo de parto hasta el parto.

Propiedades Farmacológicas

Farmacodinamia:

Grupo farmacoterapéutico – análogo de nucleósido – Código ATC J05A F01
La zidovudina es un agente antivírico altamente activo in vitro contra los retrovirus, con inclusión del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH).

La zidovudina sufre una fosforilación, tanto en células infectadas como en no infectadas, y se convierte en el derivado monofosfato (MP) a través de la timidilato cinasa celular. La fosforilación subsiguiente de la zidovudina MP al difosfato (DP) y, posteriormente, al derivado trifosfato (TP), es catalizada por la timidilato cinasa celular y por cinasas inespecíficas, respectivamente. La zidovudina-TP actúa como inhibidor y como sustrato de la transcriptasa inversa vírica. La formación de ADN provírico

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

adicional se ve bloqueada por la incorporación de zidovudina-TP al interior de la cadena y la terminación subsiguiente de la misma. La competencia de la zidovudina-TP por la transcriptasa inversa del VIH es aproximadamente 100 veces mayor que la competencia por la alfa polimerasa del ADN celular.

No se observaron efectos antagónicos in vitro con zidovudina y otros antirretrovirales (agentes probados: abacavir, didanosina, lamivudina e interferón alfa).

La resistencia a los análogos de la timidina (uno de los cuales es la zidovudina) se encuentra bien caracterizada y se debe a la acumulación escalonada de hasta seis mutaciones específicas de la transcriptasa inversa del VIH en los codones 41, 67, 70, 210, 215 y 219. Los virus adquieren una resistencia fenotípica a los análogos de la timidina, a través de la combinación de mutaciones en los codones 41 y 215 o por la acumulación de cuando menos cuatro de las seis mutaciones. Por sí solas, estas mutaciones de los análogos de la timidina no ocasionan resistencia cruzada de alto nivel con cualquiera de los otros nucleósidos, lo cual permite emplear posteriormente cualquiera de los otros inhibidores de la transcriptasa inversa aprobados.

Dos patrones de mutaciones resistentes a varios fármacos, la primera caracterizada por mutaciones en la transcriptasa inversa del VIH en los codones 62, 75, 77, 116 y 151, y la segunda implicando típicamente una mutación T69S más un par de 6-bases insertado en la misma posición, dan como resultado una resistencia fenotípica a la zidovudina, así como a los demás inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa aprobados. Cualquiera de estos dos patrones de mutaciones de resistencia multinucleosídica limita notablemente las opciones terapéuticas futuras.

Se ha comunicado una reducida sensibilidad *in vitro* a la zidovudina en aislados de VIH provenientes de pacientes que han recibido cursos prolongados de terapia con Retrovir. La información disponible indica que, en la etapa temprana de la enfermedad ocasionada por el VIH, la frecuencia y el grado de reducción de sensibilidad *in vitro* son notablemente menores que en la etapa avanzada.

Aún se encuentra bajo investigación la relación existente entre la sensibilidad *in vitro* del VIH a la zidovudina y la respuesta clínica a la terapia. Las pruebas de sensibilidad *in vitro* no se han estandarizado, por lo que puede haber una variación en los resultados de acuerdo a factores metodológicos.

Los estudios *in vitro* realizados con zidovudina en combinación con lamivudina, indican que los aislados de virus resistentes a la zidovudina pueden volverse sensibles a ésta cuando adquieren resistencia a lamivudina en forma simultánea. Los indicios obtenidos

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

a partir de estudios clínicos demuestran que la administración de lamivudina más zidovudina retarda la emergencia de aislados resistentes a la zidovudina en individuos que no habían recibido previamente terapia antirretrovírica.

La zidovudina ha sido utilizada ampliamente como componente de la terapia antirretrovírica de combinación, junto con otros agentes antirretrovíricos de la misma clase (inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa) o de clases diferentes (inhibidores de la proteasa, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa).

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

- Modificación de Dosificación
- Propiedades Farmacológicas
- Inserto versión GDS35/IPI10 de fecha 29 de Octubre de 2013
- IPP versión GDS35/IPI10 de fecha 29 de Octubre de 2013

Nueva Dosis y Administración:

La terapia con Retrovir® debe ser iniciada por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección ocasionada por el VIH.

- **Adultos y adolescentes con un peso corporal no menor de 30 kg**

La dosis recomendada de Retrovir®, combinado con otros agentes antirretrovíricos, consiste en 250 ó 300 mg dos veces al día.

Tabletas:

A fin de garantizar la administración de la dosis completa, sería ideal que la(s) tableta(s) se deglutiera(n) sin triturarse. Para pacientes que sean incapaces de deglutir tabletas, éstas pueden triturarse y adicionarse a una pequeña cantidad de alimentos semisólidos o líquidos, consumiendo la mezcla inmediatamente.

Cápsulas:

A fin de garantizar la administración de la dosis completa, sería ideal que la(s) cápsula(s) se deglutiera(n) sin abrirse. Para pacientes que sean incapaces de deglutir cápsulas, éstas pueden abrirse para adicionar el polvo a una pequeña

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

cantidad de alimentos semisólidos o líquidos, consumiendo la mezcla inmediatamente.

- **Niños**

Solución/jarabe oral:

Niños con un peso corporal de 9 kg a menos de 30 kg:
La dosis recomendada de Retrovir consiste en 9 mg/kg dos veces al día y administrados en forma concomitante con otros agentes antirretrovíricos.

La dosificación máxima no debe exceder 300 mg administrados dos veces al día.

Niños con un peso corporal de 4 kg a menos de 9 kg:
La dosis recomendada de Retrovir consiste en 12 mg/kg administrados dos veces al día en combinación con otros agentes antirretrovirales.

Cápsulas de 100 mg:

A fin de garantizar la administración de la dosis completa, sería ideal que la(s) cápsula(s) se deglutiera(n) sin abrirse. Para pacientes que sean incapaces de deglutir cápsulas, éstas pueden abrirse para adicionar el polvo a una pequeña cantidad de alimentos semisólidos o líquidos, consumiendo la mezcla inmediatamente.
Niños con un peso corporal de 8 kg a menos de 14 kg:
La dosis recomendada de Retrovir consiste en una cápsula de 100 mg administrada dos veces al día.

Niños con un peso corporal de 14 a 21 kg:

La dosis recomendada de Retrovir consiste en una cápsula de 100 mg tomada por la mañana y dos cápsulas de 100 mg tomadas por la noche.

Niños con un peso corporal mayor de 21 kg y menor de 30 kg:

La dosis recomendada de Retrovir® consiste en dos cápsulas de 100 mg administradas dos veces al día.
Los datos disponibles resultan insuficientes para hacer recomendaciones específicas de dosificación para niños con un peso corporal menor de 4 kg.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

- **Pacientes de edad avanzada**

La farmacocinética de la zidovudina no ha sido estudiada en pacientes mayores de 65 años de edad, por lo que no se dispone de datos específicos. Sin embargo, como se requiere un cuidado especial en este grupo de edad debido a los cambios asociados con la edad, como la disminución de la función renal y las alteraciones en los parámetros hematológicos, se aconseja vigilar adecuadamente a estos pacientes antes y durante el uso de Retrovir®.

- **Insuficiencia renal**

En aquellos pacientes que exhiben insuficiencia renal severa, las dosis diarias de 300 a 400 mg deben resultar adecuadas. Es posible que los parámetros hematológicos y la respuesta clínica influyan en la necesidad de realizar ajustes subsiguientes en la dosificación. La hemodiálisis y la diálisis peritoneal no poseen efecto significativo alguno sobre la eliminación de Retrovir, pero aumentan el grado de eliminación del metabolito glucurónido. En aquellos pacientes con nefropatías en etapa terminal que se mantienen bajo hemodiálisis o diálisis peritoneal, la dosis recomendada consiste en 100 mg administrados cada 6 a 8 horas.

- **Insuficiencia hepática**

Los datos obtenidos de pacientes con cirrosis sugieren la posibilidad de que ocurra una acumulación de zidovudina en los sujetos que padecen insuficiencia hepática, debido a la reducción de la glucuronidación. Es posible que se requiera realizar ajustes en la dosificación, pero como sólo se dispone de datos limitados, no es posible hacer recomendaciones precisas. Si no es factible practicar una vigilancia de los niveles plasmáticos de zidovudina, los médicos necesitarán vigilar posibles signos de intolerabilidad y realizar ajustes en las dosis o incrementar el intervalo entre ellas, o ambas cosas, según sea adecuado.

- **Ajustes de dosificación en los pacientes con efectos adversos hematológicos**

Es posible que se requiera reducir la dosificación, o interrumpir la terapia con *Retrovir*, en aquellos pacientes cuyos niveles de hemoglobina desciendan a un valor entre 7.5 g/dl (4.65 mmol/L) y 9 g/dL (5.59 mmol/L), o en los que el recuento de neutrófilos descienda a un valor entre 0.75 x 10^9/L y 1.0 x 10^9/L

- **Dosificación en la prevención de la transmisión materno-fetal**

Los siguientes regímenes de dosificación de Retrovir® han demostrado ser eficaces

Estudio ACTG 076: La dosis recomendada de Retrovir® en mujeres embarazadas (con más de 14 semanas de gestación) consiste en 500 mg/día, administrados vía

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

oral (100 mg administrados cinco veces al día), hasta que comience el trabajo de parto. Durante el trabajo de parto y el parto, debe administrarse Retrovir® vía intravenosa, a dosis de 2 mg/kg de peso corporal, durante un lapso de 1 hora, seguidos por una venoclisis continua de 1 mg/kg/h, hasta pinzar el cordón umbilical.

Los recién nacidos deben recibir 2 mg/kg de peso corporal de solución oral Retrovir®, cada 6 horas, comenzando 12 horas después del nacimiento y continuando hasta las seis semanas de edad. Se debe usar una jeringa de tamaño apropiado para asegurar una dosificación exacta en recién nacidos. Se debe aplicar una venoclisis de Retrovir, a dosis de 1.5 mg/kg de peso corporal administrados durante 30 minutos cada 6 horas, a los lactantes incapaces de recibir la dosificación oral.

Estudio realizado en Centros para el Control de Enfermedades de Tailandia (CDC): La dosis recomendada de Retrovir, para administrarse en mujeres embarazadas a partir de la semana 36 de gestación, consiste en 300 mg de Retrovir administrados vía oral, dos veces al día hasta que comience el trabajo de parto y cada tres horas desde el inicio del trabajo de parto hasta el parto.

Propiedades Farmacológicas

Farmacodinamia:

Grupo farmacoterapéutico – análogo de nucleósido – Código ATC J05A F01
La zidovudina es un agente antivírico altamente activo in vitro contra los retrovirus, con inclusión del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH).

La zidovudina sufre una fosforilación, tanto en células infectadas como en no infectadas, y se convierte en el derivado monofosfato (MP) a través de la timidilato cinasa celular. La fosforilación subsiguiente de la zidovudina MP al difosfato (DP) y, posteriormente, al derivado trifosfato (TP), es catalizada por la timidilato cinasa celular y por cinasas inespecíficas, respectivamente. La zidovudina-TP actúa como inhibidor y como sustrato de la transcriptasa inversa vírica. La formación de ADN provírico adicional se ve bloqueada por la incorporación de zidovudina-TP al interior de la cadena y la terminación subsiguiente de la misma. La competencia de la zidovudina-TP por la transcriptasa inversa del VIH es aproximadamente 100 veces mayor que la competencia por la alfa polimerasa del ADN celular.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

No se observaron efectos antagónicos in vitro con zidovudina y otros antirretrovirales (agentes probados: abacavir, didanosina, lamivudina e interferón alfa).

La resistencia a los análogos de la timidina (uno de los cuales es la zidovudina) se encuentra bien caracterizada y se debe a la acumulación escalonada de hasta seis mutaciones específicas de la transcriptasa inversa del VIH en los codones 41, 67, 70, 210, 215 y 219. Los virus adquieren una resistencia fenotípica a los análogos de la timidina, a través de la combinación de mutaciones en los codones 41 y 215 o por la acumulación de cuando menos cuatro de las seis mutaciones. Por sí solas, estas mutaciones de los análogos de la timidina no ocasionan resistencia cruzada de alto nivel con cualquiera de los otros nucleósidos, lo cual permite emplear posteriormente cualquiera de los otros inhibidores de la transcriptasa inversa aprobados.

Dos patrones de mutaciones resistentes a varios fármacos, la primera caracterizada por mutaciones en la transcriptasa inversa del VIH en los codones 62, 75, 77, 116 y 151, y la segunda implicando típicamente una mutación T69S más un par de 6-bases insertado en la misma posición, dan como resultado una resistencia fenotípica a la zidovudina, así como a los demás inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa aprobados. Cualquiera de estos dos patrones de mutaciones de resistencia multinucleosídica limita notablemente las opciones terapéuticas futuras.

Se ha comunicado una reducida sensibilidad *in vitro* a la zidovudina en aislados de VIH provenientes de pacientes que han recibido cursos prolongados de terapia con Retrovir. La información disponible indica que, en la etapa temprana de la enfermedad ocasionada por el VIH, la frecuencia y el grado de reducción de sensibilidad *in vitro* son notablemente menores que en la etapa avanzada.

Aún se encuentra bajo investigación la relación existente entre la sensibilidad *in vitro* del VIH a la zidovudina y la respuesta clínica a la terapia. Las pruebas de sensibilidad *in vitro* no se han estandarizado, por lo que puede haber una variación en los resultados de acuerdo a factores metodológicos.

Los estudios *in vitro* realizados con zidovudina en combinación con lamivudina, indican que los aislados de virus resistentes a la zidovudina pueden volverse sensibles a ésta cuando adquieren resistencia a lamivudina en forma simultánea. Los indicios obtenidos a partir de estudios clínicos demuestran que la administración de lamivudina más zidovudina retarda la emergencia de aislados

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

resistentes a la zidovudina en individuos que no habían recibido previamente terapia antirretrovírica.

La zidovudina ha sido utilizada ampliamente como componente de la terapia antirretrovírica de combinación, junto con otros agentes antirretrovíricos de la misma clase (inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa) o de clases diferentes (inhibidores de la proteasa, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa).

3.1.9.6. ZIAGEN® SOLUCIÓN ORAL
ZIAGEN® TABLETAS

Expediente : 19904122 / 19904123
Radicado : 2014086782/2014086785
Fecha : 2014/07/16
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.
Fabricante : GlaxoSmithKline INC

Composición:

Cada 100 mL de solución contiene abacavir sulfato equivalente a abacavir 2000 mg

Cada tableta contiene abacavir sulfato equivalente a abacavir 300 mg

Forma farmacéutica: Solución oral, Tableta recubierta

Indicaciones: Ziagen se indica en la terapia antirretrovírica de combinación, para el tratamiento de la infección ocasionada por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en adultos y niños.

Contraindicaciones: Ziagen se contraindica en aquellos pacientes con hipersensibilidad conocida al abacavir, o a cualquier ingrediente de las formulaciones ziagen en tabletas o en solución oral. Ziagen se contraindica en los pacientes con insuficiencia hepática de grado moderado a severo.

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

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

- Modificación de Dosificación
- Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias
- Modificación en los ítems: Embarazo y lactancia, farmaciconetica (mecanismo de acción y poblaciones especiales) y estudios clinicos (*registro antirretroviral en el embarazo)*
- Inserto versión GDS25/IPI06 de fecha 29 de Octubre de 2013
- Información para prescribir GDS25/IPI06 de fecha 29 de Octubre de 2013

Nueva Dosis y Administración:

La terapia debe ser iniciada por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección ocasionada por el VIH.
Ziagen puede tomarse con o sin alimentos.
Para garantizar la administración de la dosis completa, sería ideal que la(s) tableta(s) fuera(n) deglutida(s) sin triturarse.

Para aquellos pacientes que no puedan deglutir tabletas, Ziagen se encuentra disponible en solución oral. De manera alternativa, las tabletas pueden ser trituradas y adicionadas a una pequeña cantidad de líquido o alimento semisólido, que deberá consumirse inmediatamente.

- Adultos, y adolescentes con un peso corporal de cuando menos 30 kg
- La dosis recomendada de la formulación Ziagen en tabletas consiste en 600 mg al día. Esta dosis puede administrarse, ya sea como 300 mg (una tableta) dos veces al día, o como 600 mg (dos tabletas) una vez al día.

La dosis recomendada de la formulación Ziagen en solución oral consiste en 300 mg (15 ml) administrados dos veces al día o 600 mg (30 ml) una vez al día.

- Niños de tres meses de edad y con un peso corporal menor de 30 kg

Tabletas:

Niños con un peso corporal de 14 a 21 kg: media tableta ranurada de abacavir dos veces al día o tomar una tableta una vez al día.
Niños con un peso corporal > 21 kg y < 30 kg: media tableta ranurada de abacavir tomada por la mañana y una tableta entera tomada por la noche o tomar una tableta y media una vez al día.
Niños con un peso corporal de cuando menos 30 kg: deberán tomar la dosis para adultos de 300 mg dos veces al día, ó 600 mg una vez al día.

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

La solución oral puede ser administrada a niños con un peso corporal menor de 14 kg, o que no puedan deglutir tabletas.

Solución Oral:

La dosis recomendada consiste en 8 mg/kg administrados dos veces al día o 16 mg/kg una vez al día.

- Niños menores de tres meses de edad

Casi no se dispone de datos sobre el uso de Ziagen en este grupo de edad

- Insuficiencia renal

No es necesario realizar ajustes en la dosificación de Ziagen en aquellos pacientes con disfunción renal

- Insuficiencia hepática

El abacavir se metaboliza principalmente a través del hígado. La dosis recomendada de Ziagen para aquellos pacientes con insuficiencia hepática de grado leve (calificación 5-6 de Child-Pugh) es de 200 mg (10 ml) administrados dos veces al día. Para permitir una reducción de la dosis de Ziagen, debe emplearse la formulación en solución oral en el tratamiento de estos pacientes.

No se dispone de datos de farmacocinética y seguridad del uso de abacavir en pacientes con insuficiencia hepática. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Ziagen en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave, a menos que el beneficio sobrepase al riesgo.

Nuevas Contraindicaciones:

Ziagen se contraindica en aquellos pacientes con hipersensibilidad conocida al abacavir, o a cualquier ingrediente de las formulaciones Ziagen en tabletas o en solución oral.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Hipersensibilidad:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

En general, en estudios clínicos realizados antes de la introducción del procedimiento de detección del alelo HLA-B*5701, aproximadamente un 5% de los sujetos que recibieron Ziagen desarrolló alguna reacción de hipersensibilidad, la cual rara vez tuvo desenlaces fatales.

Factores de Riesgo:
Los estudios han demostrado que la presencia del alelo HLA B*5701 está asociado con un aumento significativo en el riesgo de desarrollar una reacción de hipersensibilidad al abacavir. En el estudio prospectivo CNA106030 (PREDICT-1), el uso de una detección del alelo HLA B*5701 previa a la terapia, , y la prevención subsiguiente de la administración de abacavir a pacientes con este alelo, redujo la tasa de incidencia de reacciones de hipersensibilidad clínicamente sospechosas al abacavir, de 7.8% (66 de 847) a 3.4% (27 de 803) (p<0.0001), y la tasa de incidencia de reacciones de hipersensibilidad confirmadas mediante la prueba del parche cutáneo, de 2.7% (23 de 842) a 0.0% (0 de 802) (p<0.0001). Con base en este estudio, se estima que de 48% a 61% de los pacientes que presentan el alelo HLA B*5701 desarrollará alguna reacción de hipersensibilidad durante el ciclo terapéutico de abacavir, en comparación con 0% a 4% de los pacientes que no presentan el alelo HLA B*5701.

Los médicos deberán contemplar la detección de la presencia del alelo HLA B*5701 en cualquier paciente infectado por VIH que no haya sido expuesto previamente al abacavir. Se recomienda instituir un procedimiento de detección del alelo HLA B*5701 antes de reiniciar el tratamiento con abacavir en pacientes con un estatus de HLA-B*5701 desconocido, y que hayan tolerado previamente el abacavir (véase “Consideraciones especiales después de la interrupción de una terapia con abacavir”). No se recomienda el uso de abacavir en pacientes con un diagnóstico del alelo HLA B*5701, por lo cual deberá contemplarse sólo bajo circunstancias excepcionales donde el beneficio potencial exceda al riesgo, y bajo una estrecha supervisión médica.

En cualquier paciente tratado con abacavir, el diagnóstico clínico de una reacción de hipersensibilidad sospechosa deberá seguir siendo la base de una toma de decisiones clínicas. Aún en ausencia del alelo HLA B*5701, es importante suspender la administración del abacavir, y no volver a exponer al paciente a este fármaco, si no es posible descartar una reacción de hipersensibilidad por motivos clínicos, debido al potencial de que se presente una reacción severa o hasta mortal.

- Descripción Clínica

La reacción de hipersensibilidad se caracteriza por la aparición de síntomas que indican afectación de múltiples órganos. La mayoría de los pacientes presenta fiebre o exantema, o ambas cosas, como parte del síndrome.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Algunos de los otros síntomas de hipersensibilidad pueden incluir fatiga, malestar general, síntomas gastrointestinales, como náuseas, vómito, diarrea o dolor abdominal, así como signos y síntomas respiratorios, como disnea, faringitis, tos y hallazgos radiológicos anormales del tórax (predominantemente infiltrados, que pueden ser localizados). Los síntomas de esta reacción de hipersensibilidad pueden presentarse en cualquier momento durante el tratamiento con Ziagen, pero de ordinario se presentan dentro de las primeras seis semanas de terapia. Los síntomas empeoran si se continúa con la terapia y pueden llegar a ser potencialmente mortales. Estos síntomas suelen resolverse al suspender la terapia con Ziagen.

- Tratamiento Clínico

Independientemente de su estatus de HLA-B*5701, cualquier paciente que desarrolla signos o síntomas de hipersensibilidad debe contactar a su médico inmediatamente para recibir asesoría. Si se diagnostica alguna reacción de hipersensibilidad, DEBE suspenderse inmediatamente la terapia con Ziagen. Después de la ocurrencia de alguna reacción de hipersensibilidad, nunca debe reiniciarse la terapia con Ziagen, ni con cualquier otro medicamento que contenga abacavir (p.ej. Kivexa^{MR}, Trizivir^{MR},), ya que en cuestión de horas pueden volver a presentarse síntomas más severos, entre los cuales puede incluirse hipotensión potencialmente mortal e incluso la muerte.

Para evitar una demora en el diagnóstico, y minimizar el riesgo de ocurrencia de alguna reacción de hipersensibilidad potencialmente mortal, debe suspenderse permanentemente la terapia con Ziagen si no es posible descartar una reacción de hipersensibilidad, aún cuando sea posible hacer otros diagnósticos (enfermedades respiratorias, trastornos similares al resfriado, gastroenteritis o reacciones a otros medicamentos). No debe reiniciarse la terapia con Ziagen, ni con cualquier otro medicamento que contenga abacavir (p.ej. Kivexa, Trizivir), aún en los casos en que se produzca una recurrencia de los síntomas después de una nueva exposición a un medicamento o medicamentos alternativos.

- Consideraciones especiales después de interrumpir una terapia con Ziagen

Independientemente del estatus de HLA-B*5701 de un paciente, si se ha suspendido la terapia con cualquier producto conteniendo abacavir y se tiene en mente volver a iniciarla con abacavir, debe evaluarse la razón de la suspensión con el fin de asegurar que el paciente no haya presentado síntomas de alguna reacción de hipersensibilidad. Si no es posible descartar una reacción de hipersensibilidad, no debe reiniciarse la terapia con Ziagen, ni con cualquier otro medicamento que contenga abacavir (p.ej.,Kivexa, Trizivir).

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Con poca frecuencia se han presentado comunicaciones de reacciones de hipersensibilidad posteriores a la reintroducción de la terapia con Ziagen, donde la interrupción fue precedida por un solo síntoma clave de hipersensibilidad (exantema, fiebre, malestar general/fatiga, síntomas gastrointestinales o algún síntoma respiratorio). Si se decide reiniciar la terapia con Ziagen en estos pacientes, esto sólo debe llevarse a cabo bajo supervisión médica directa.

En muy raras ocasiones se han comunicado reacciones de hipersensibilidad en pacientes que han reiniciado la terapia y que no habían presentado anteriormente síntomas de alguna reacción de hipersensibilidad. Si se decide reiniciar la terapia con Ziagen, esto sólo debe llevarse a cabo si el paciente, u otros, pueden acceder rápidamente a cuidados médicos.

Se recomienda instituir un procedimiento de detección del alelo HLA-B*5701 antes de reiniciar el tratamiento con abacavir en pacientes con un estatus de HLA-B*5701 desconocido, y que hayan tolerado previamente el abacavir. No se recomienda reiniciar el tratamiento con abacavir en aquellos pacientes con resultados positivos para la prueba de detección del alelo HLA-B*5701, y sólo se debe contemplar en circunstancias excepcionales donde el beneficio potencial exceda el riesgo, y con una estrecha supervisión médica.

- Información esencial para el paciente

Los médicos que prescriben el medicamento deben asegurarse que los pacientes estén completamente informados con respecto a la siguiente información sobre la reacción de hipersensibilidad.

- Los pacientes deben estar conscientes de la posibilidad de presentar alguna reacción de hipersensibilidad a Ziagen, la cual puede dar lugar a una reacción potencialmente mortal e incluso a la muerte y que existe un mayor riesgo de que desarrollen alguna reacción de hipersensibilidad si son HLA-B*5701-positivos.

Además, se debe informar a los pacientes que las personas HLA-B*5701-negativas también pueden experimentar reacciones de hipersensibilidad al abacavir. Por lo tanto, cualquier paciente que desarrolle signos o síntomas consistentes con una posible reacción de hipersensibilidad al abacavir, deben contactar inmediatamente a su médico.

- Se debe recordar a aquellos pacientes hipersensibles a Ziagen que nunca deben tomar nuevamente Ziagen, ni cualquier otro medicamento que contenga abacavir (p.ej.,Kivexa, Trizivir), independientemente de su estatus del HLA-B*5701.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

- Con el fin de evitar la reiniciación de la terapia con Ziagen, se debe pedir a los pacientes que han experimentado alguna reacción de hipersensibilidad que regresen a la farmacia la solución oral o las tabletas de Ziagen restantes.

- Se debe aconsejar a los pacientes que han suspendido la terapia con Ziagen por cualquier razón, y en particular debido a posibles efectos adversos o enfermedades, que se pongan en contacto con su médico antes de reiniciar la terapia.

- Se debe recordar a cada paciente que lea el Folleto de Empaque que se incluye en la caja de Ziagen. Asimismo, se les debe recordar lo importante que es retirar la Tarjeta de Alerta que se incluye en el empaque y llevarla consigo en todo momento.

- Acidosis Láctica/Hepatomegalia Severa con Esteatosis

Se han comunicado casos de acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, con inclusión de casos mortales, al usar análogos de nucleósido antirretrovíricos, ya sea solos o en combinación, incluyendo abacavir. La mayoría de estos casos ha tenido lugar en mujeres.

Las manifestaciones clínicas que pueden indicar el desarrollo de acidosis láctica incluyen debilidad generalizada, anorexia y pérdida de peso súbita e inexplicable, así como síntomas gastrointestinales y síntomas respiratorios (disnea y taquipnea).

Se debe tener precaución al administrar Ziagen, particularmente a los que se sabe exhiben factores de riesgo de padecer hepatopatías. Se debe suspender el tratamiento con Ziagen en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio que sugieran la presencia de acidosis láctica **con o sin hepatitis** (que pueden incluir hepatomegalia y esteatosis, aún en ausencia de elevaciones muy notables en los niveles de aminotransferasas).

- Redistribución de la grasa

En algunos pacientes que reciben terapia antirretrovírica de combinación, se ha observado una redistribución / acumulación de grasa corporal, con inclusión de obesidad central, aumento de la grasa dorsocervical (joroba de búfalo), adelgazamiento periférico, adelgazamiento facial, crecimiento mamario, niveles elevados de lípidos séricos y glucosa sanguínea, ya sea por separado o conjuntamente.

Aunque se ha asociado a todos los miembros de las clases de medicamentos inhibidores de la proteasa (PI, por sus siglas en inglés), e inhibidores nucleosídicos de

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

la transcriptasa inversa (NRTI, por sus siglas en inglés), con uno o más de estos efectos adversos específicos, ligados a un síndrome general conocido comúnmente como lipodistrofia, los datos disponibles indican que existen diferencias en cuanto al riesgo entre los miembros individuales de las respectivas clases terapéuticas.

Además, el síndrome de lipodistrofia tiene una etiología multifactorial; donde por ejemplo, el estado de la enfermedad ocasionada por el VIH, la edad avanzada y la duración del tratamiento antirretrovírico, todos desempeñan papeles importantes, posiblemente sinérgicos.

En la actualidad, se desconocen las consecuencias a largo plazo de estos efectos.
El examen clínico debe incluir una evaluación de los signos físicos de la redistribución de grasa. Se debe considerar la medición de los niveles de lípidos séricos y glucosa sanguínea. Los trastornos lipídicos deben tratarse según sea clínicamente adecuado.

- Síndrome de Reconstitución Inmunológica

En aquellos pacientes infectados con el VIH, que presentan una deficiencia inmunitaria de grado severo al momento de iniciar la terapia antirretrovírica (TAR), puede ocurrir alguna reacción inflamatoria a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales, que ocasionen serios trastornos clínicos o un agravamiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se observan dentro de las primeras semanas o meses posteriores a la iniciación de la TAR. Ejemplos importantes son la retinitis citomegalovírica, infecciones micobacterianas generalizadas o focales, o ambas, así como neumonía ocasionada por cepas de *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*). Debe evaluarse, sin demora alguna, cualquier síntoma inflamatorio que se presente y, cuando sea necesario, iniciarse un tratamiento. Se ha reportado la presentación de enfermedades autoimmunes (tales como la enfermedad de Graves, polimiositis y el síndrome de Guillain-Barre) durante las fases iniciales de la reconstitución inmunitaria, sin embargo, el tiempo de aparición es mas variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento y algunas veces pueden ser de presentación atípica.

- Infecciones oportunistas

Los pacientes que reciben *Ziagen*, o cualquier otra terapia antirretrovírica, aún pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección ocasionada por el VIH. Por tanto, todos los pacientes deben permanecer bajo observación clínica cercana de médicos experimentados en el tratamiento de estas enfermedades asociadas con el VIH.

- Transmisión de la infección

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Se debe advertir a los pacientes que no se ha probado que la terapia antirretrovírica actual, incluyendo Ziagen, prevenga el riesgo de transmisión del VIH a otros sujetos a través del contacto sexual o contaminación de la sangre. Se deben seguir tomando precauciones adecuadas.

Solución oral:

La formulación Ziagen en solución oral contiene sorbitol, el cual es capaz de ocasionar dolor abdominal y diarrea. Al metabolizarse, el sorbitol se convierte en fructosa, por lo que no es adecuado administrar esta formulación a pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa.

Infarto de Miocardio:

En un estudio epidemiológico de carácter prospectivo y observacional, diseñado para investigar el índice de casos de infartos de miocardio en pacientes bajo terapia antirretroviral de combinación de fármacos, el uso de abacavir dentro de los seis meses previos estuvo correlacionado con un incremento en el riesgo de desarrollar infarto de miocardio. En un análisis global de estudios clínicos patrocinados por GSK, no se observó riesgo excedente alguno de desarrollar infarto de miocardio con el uso de abacavir. No existe un mecanismo biológico conocido que explique un incremento potencial. Todos los datos disponibles a partir de cohortes observacionales y estudios clínicos controlados no son concluyentes en lo que respecta a la relación entre el tratamiento con abacavir y el riesgo de desarrollar infarto de miocardio.
Como medida precautoria, se deberá contemplar el riesgo subyacente de cardiopatía coronaria al prescribir terapias antirretrovirales, incluyendo abacavir, y tomar las medidas necesarias para minimizar todos los factores de riesgo modificables (p.ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus y tabaquismo)

- Embarazo y lactancia, farmaciconetica (mecanismo de acción y poblaciones especiales) y estudios clinicos (registro antirretroviral en el embarazo):

Embarazo y Lactancia:

Abacavir se ha evaluado en mas de 2000 mujeres durante el embarazo y postparto. La información en humanos disponible en el Registro de Antirretrovirales en el Embarazo no demuestra un aumento del riesgo de defectos mayores al nacimiento por abacavir comparado con la incidencia considerada habitual (véase Estudios Clínicos). Sin embargo, no hay estudios adecuados y bien controlados en embarazadas y no se ha establecido el uso seguro de Ziagen en el embarazo humano. El abacavir se ha

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

asociado con hallazgos en los estudios de reproducción realizados en animales. Por tanto, la administración de Ziagen durante el embarazo sólo debe considerarse si el beneficio para la madre excede el posible riesgo para el feto.

Se han producido comunicaciones de elevaciones transitorias leves en los niveles séricos de lactato, las cuales pueden deberse a una disfunción mitocondrial, en neonatos y lactantes expuestos, in útero o Peri parto, a NRTI. Se desconoce la relevancia clínica de las elevaciones transitorias en los niveles séricos de lactato. En muy raras ocasiones, también han surgido comunicaciones de retraso en el desarrollo, accesos convulsivos y otras enfermedades neurológicas. Sin embargo, no se ha establecido relación causal alguna entre estos eventos y la exposición a NRTI, in útero o Peri parto. Estos hallazgos no afectan las recomendaciones actuales concernientes al uso de terapia antirretrovírica en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical de VIH.

Expertos en salud recomiendan que las madres infectadas con el VIH no amamanten a sus lactantes con el fin de evitar la transmisión del VIH. En las ocasiones en que la alimentación con fórmula no sea posible, deben seguirse las guías locales oficiales de lactancia y tratamiento al considerar el amamantamiento durante la terapia antirretroviral.

En un estudio después de la administración oral repetida de 300 mg de abacavir dos veces al día (dados como Trizivr), la relación plasma materno**:** leche materna fue 0.9. La mayoría de los lactantes (8 de 9) tuvieron niveles de abacavir no detectables (sensibilidad de la prueba 16 ng/mL). Los niveles intracelulares de trifosfato de carbovir (metabolito activo de abacavir) en infantes en lactancia no se midieron por lo que se desconoce la relevancia clínica de las concentraciones séricas de los compuestos originales.

- Propiedades Farmacológicas:

Farmacodinamia:

Grupo farmacoterapéutico - análogo de nucleósido, Código ATC: J05A F06.

Mecanismo de acción:

El abacavir es un inhibidor nucleosídico de la transcriptasa inversa. Es un potente inhibidor selectivo de VIH-1 y VIH-2, incluyendo aislados de VIH-1 con sensibilidad

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

reducida a la zidovudina, lamivudina, zalcitabina, didanosina o nevirapina. El abacavir se metaboliza intracelularmente a la fracción activa 5'- trifosfato (TP) de carbovir.

Estudios *in vitro* han demostrado que su mecanismo de acción, en relación con el VIH, consiste en la inhibición de la enzima transcriptasa reversa del VIH, evento que da lugar a una terminación de la cadena e interrupción del ciclo de replicación vírica.

La actividad antiviral de abacavir en cultivos celulares no fue antagonizada cuando se combina con los inhibidores nucleosidos de la transcriptasa reversa (NRTIs) didanosina, emtricitabina, lamivudina, stavudina, tenofovir, zalcitabina o zidovudina, los inhibidores no nucleosidos de la transcriptasa reversa (NNRTI) nevirapina, o el inhibidor de la proteasa (PI) amprenavir.

Poblaciones de pacientes especiales:

- Insuficiencia hepática

El abacavir se metaboliza principalmente a través del hígado. La farmacocinética del abacavir se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática de grado leve (Calificación 5-6 de Child-Pugh). Los resultados mostraron que hubo un aumento medio de 1.89 veces en el ABC del abacavir, y de 1.58 veces en la vida media de este mismo. Las ABCs de los metabolitos no sufrieron modificaciones a causa de la hepatopatía. Sin embargo, hubo disminuciones en sus velocidades de formación y eliminación.
Con el propósito de alcanzar exposiciones que se encuentren dentro de los límites terapéuticos de los sujetos que no padecen hepatopatías, los pacientes con insuficiencia hepática de grado leve deben recibir 200 mg de Ziagen dos veces al día. No se ha estudiado la farmacocinética en pacientes con insuficiencia hepática de grado moderado a severo, por lo cual Ziagen **no se recomienda** en estos grupos de pacientes.

Estudios Clínicos:

En un estudio clínico doblemente ciego, de más de 48 semanas de tratamiento, en pacientes adultos sin tratamiento previo, la combinación de abacavir, lamivudina y zidovudina mostró un efecto antivírico equivalente a la combinación con indinavir, lamivudina y zidovudina, en el análisis primario de eficacia. En un análisis secundario de pacientes con niveles plasmáticos basales de ARN de VIH-1, superiores a 100,000 copias por ml, los sujetos que recibieron la combinación con indinavir mostraron una respuesta superior. Los pacientes con niveles plasmáticos basales de ARN de VIH-1,

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1
SC 7341 - 1
CO-SC-7341-1

inferiores a 100,000 copias por ml, mostraron una respuesta equivalente con ambos tratamientos.

En un estudio multicéntrico, doblemente ciego, controlado (CNA30021), de 770 adultos sin tratamiento previo, infectados con VIH, se investigó un régimen de dosificación de abacavir y lamivudina administrados una vez al día. Los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente para recibir ya fuera Ziagen, a dosis de 600 mg administrados una vez al día, ó 300 mg administrados dos veces al día, ambos en combinación con 300 mg de lamivudina, administrados una vez al día, y 600 mg de efavirenz, administrados una vez al día. Los pacientes fueron estratificados en la línea basal con base en el ARN del VIH-1 del plasma menor o igual a 100,000 copias/ml ó mayor a 100,000 copias/ml. La duración del tratamiento doblemente ciego fue de cuando menos 48 semanas. Los resultados se resumen en la siguiente tabla:

El grupo que recibió abacavir, una vez al día, mostró no ser inferior cuando se comparó con el grupo que recibió abacavir dos veces al día, en el general y en los subgrupos de carga vírica en la línea basal. La incidencia de efectos adversos comunicados fue similar en los dos grupos de tratamiento.

Se intentó realizar un análisis genotípico en todos los sujetos con fracaso virológico (confirmado por ARN del VIH mayor a 50 copias/ml). Hubo una baja incidencia general de fracaso virológico en ambos grupos de tratamiento, esto es, el de una vez al día y el de dos veces al día (10% y 8%, respectivamente). Además, la genotipificación estuvo restringida a muestras con ARN del VIH-1 en el plasma mayor a 500 copias/ml. Estos factores dieron como resultado un tamaño reducido de la muestra. Por tanto, no pueden formularse conclusiones firmes referentes a las diferencias en mutaciones emergentes en el tratamiento entre los dos grupos. El residuo aminoácido 184 de la transcriptasa inversa siempre representó la posición más frecuente de las mutaciones asociadas con la resistencia a los NRTI (M184V ó M184I). La segunda mutación más frecuente fue L74V. Las mutaciones Y115F y K65R no fueron comunes.

En un estudio que comparó combinaciones no a ciegas de NRTI (con o sin nelfinavir a ciegas) en niños, una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con abacavir y lamivudina (73%), o abacavir y zidovudina (70%), tuvo niveles de ARN de VIH-1 menores o iguales a 400 copias/ml, a las 24 semanas, en comparación con los tratados con lamivudina y zidovudina (44%). En los niños con una exposición antirretrovírica extensa, se observó un efecto modesto, pero sostenido, de la combinación de abacavir, lamivudina y zidovudina.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

En pacientes que ya habían recibido terapia, el grado de beneficio a partir de la adición de abacavir, dependerá de la naturaleza y duración de la terapia previa que pudiera haberse seleccionado para tratar la resistencia cruzada al abacavir.

Registro Antirretroviral en el Embarazo:

El Registro Antirretroviral en el Embarazo ha recibido reportes prospectivos de mas de 2,000 exposiciones a abacavir durante el embarazo que terminaron en nacimientos vivos. Estos consistieron de mas de 800 exposiciones durante el primer trimestre, mas de 1,100 exposiciones durante el segundo/tercer trimestres e incluyeron 27 y 32 defectos al nacimiento respectivamente. La prevalencia (95% IC) de defectos en el primer trimestre fue 3.1% (2.0, 4.4%) y en el segundo/tercer trimestres, 2.7% (1.9, 3.9%). Entre las embarazadas en la población de referencia, la incidencia considerada habitual de defectos al nacimiento es de 2.7%. No hubo asociación entre abacavir y defectos al nacimiento en general observados en el registro de embarazos de abacavir.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para los productos de la referencia, así:

- **Modificación de Dosificación**
- **Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias**
- **Modificación en los ítems: Embarazo y lactancia, farmacocinética (mecanismo de acción y poblaciones especiales) y estudios clinicos (*registro antirretroviral en el embarazo)***
- **Inserto versión GDS25/IPI06 de fecha 29 de Octubre de 2013.**
- **Información para prescribir GDS25/IPI06 de fecha 29 de Octubre de 2013.**

Nueva Dosis y Administración:

La terapia debe ser iniciada por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección ocasionada por el VIH.
Ziagen® puede tomarse con o sin alimentos.
Para garantizar la administración de la dosis completa, sería ideal que la(s) tableta(s) fuera(n) deglutida(s) sin triturarse.

Para aquellos pacientes que no puedan deglutir tabletas, Ziagen® se encuentra disponible en solución oral. De manera alternativa, las tabletas pueden ser trituradas y adicionadas a una pequeña cantidad de líquido o alimento semisólido, que deberá consumirse inmediatamente.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

- **Adultos, y adolescentes con un peso corporal de cuando menos 30 kg**
- **La dosis recomendada de la formulación Ziagen® en tabletas consiste en 600 mg al día. Esta dosis puede administrarse, ya sea como 300 mg (una tableta) dos veces al día, o como 600 mg (dos tabletas) una vez al día.**

La dosis recomendada de la formulación Ziagen® en solución oral consiste en 300 mg (15 mL) administrados dos veces al día o 600 mg (30 mL) una vez al día.

- **Niños de tres meses de edad y con un peso corporal menor de 30 kg**

Tabletas:

Niños con un peso corporal de 14 a 21 kg: media tableta ranurada de abacavir dos veces al día o tomar una tableta una vez al día.
Niños con un peso corporal > 21 kg y < 30 kg: media tableta ranurada de abacavir tomada por la mañana y una tableta entera tomada por la noche o tomar una tableta y media una vez al día.
Niños con un peso corporal de cuando menos 30 kg: deberán tomar la dosis para adultos de 300 mg dos veces al día, ó 600 mg una vez al día.

La solución oral puede ser administrada a niños con un peso corporal menor de 14 kg, o que no puedan deglutir tabletas.

Solución Oral:

La dosis recomendada consiste en 8 mg/kg administrados dos veces al día o 16 mg/kg una vez al día.

- **Niños menores de tres meses de edad**

Casi no se dispone de datos sobre el uso de Ziagen® en este grupo de edad

- **Insuficiencia renal**

No es necesario realizar ajustes en la dosificación de Ziagen® en aquellos pacientes con disfunción renal

- **Insuficiencia hepática**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1
SC 7341 - 1
CO-SC-7341-1

El abacavir se metaboliza principalmente a través del hígado. La dosis recomendada de Ziagen® para aquellos pacientes con insuficiencia hepática de grado leve (calificación 5-6 de Child-Pugh) es de 200 mg (10 mL) administrados dos veces al día. Para permitir una reducción de la dosis de Ziagen®, debe emplearse la formulación en solución oral en el tratamiento de estos pacientes.

No se dispone de datos de farmacocinética y seguridad del uso de abacavir en pacientes con insuficiencia hepática. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Ziagen en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave, a menos que el beneficio sobrepase al riesgo.

Nuevas Contraindicaciones:

Ziagen® se contraindica en aquellos pacientes con hipersensibilidad conocida al abacavir, o a cualquier ingrediente de las formulaciones Ziagen® en tabletas o en solución oral.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Hipersensibilidad:
En general, en estudios clínicos realizados antes de la introducción del procedimiento de detección del alelo HLA-B*5701, aproximadamente un 5% de los sujetos que recibieron Ziagen® desarrolló alguna reacción de hipersensibilidad, la cual rara vez tuvo desenlaces fatales.

Factores de Riesgo:
Los estudios han demostrado que la presencia del alelo HLA B*5701 está asociado con un aumento significativo en el riesgo de desarrollar una reacción de hipersensibilidad al abacavir. En el estudio prospectivo CNA106030 (PREDICT-1), el uso de una detección del alelo HLA B*5701 previa a la terapia, , y la prevención subsiguiente de la administración de abacavir a pacientes con este alelo, redujo la tasa de incidencia de reacciones de hipersensibilidad clínicamente sospechosas al abacavir, de 7.8% (66 de 847) a 3.4% (27 de 803) (p<0.0001), y la tasa de incidencia de reacciones de hipersensibilidad confirmadas mediante la prueba del parche cutáneo, de 2.7% (23 de 842) a 0.0% (0 de 802) (p<0.0001). Con base en este estudio, se estima que de 48% a 61% de los pacientes que presentan el alelo HLA B*5701 desarrollará alguna reacción de hipersensibilidad durante el ciclo terapéutico de abacavir, en comparación con 0% a 4% de los pacientes que no presentan el alelo HLA B*5701.

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Los médicos deberán contemplar la detección de la presencia del alelo HLA B*5701 en cualquier paciente infectado por VIH que no haya sido expuesto previamente al abacavir. Se recomienda instituir un procedimiento de detección del alelo HLA B*5701 antes de reiniciar el tratamiento con abacavir en pacientes con un estatus de HLA-B*5701 desconocido, y que hayan tolerado previamente el abacavir (véase "Consideraciones especiales después de la interrupción de una terapia con abacavir"). No se recomienda el uso de abacavir en pacientes con un diagnóstico del alelo HLA B*5701, por lo cual deberá contemplarse sólo bajo circunstancias excepcionales donde el beneficio potencial exceda al riesgo, y bajo una estrecha supervisión médica.

En cualquier paciente tratado con abacavir, el diagnóstico clínico de una reacción de hipersensibilidad sospechosa deberá seguir siendo la base de una toma de decisiones clínicas. Aún en ausencia del alelo HLA B*5701, es importante suspender la administración del abacavir, y no volver a exponer al paciente a este fármaco, si no es posible descartar una reacción de hipersensibilidad por motivos clínicos, debido al potencial de que se presente una reacción severa o hasta mortal.

- **Descripción Clínica**

La reacción de hipersensibilidad se caracteriza por la aparición de síntomas que indican afectación de múltiples órganos. La mayoría de los pacientes presenta fiebre o exantema, o ambas cosas, como parte del síndrome.

Algunos de los otros síntomas de hipersensibilidad pueden incluir fatiga, malestar general, síntomas gastrointestinales, como náuseas, vómito, diarrea o dolor abdominal, así como signos y síntomas respiratorios, como disnea, faringitis, tos y hallazgos radiológicos anormales del tórax (predominantemente infiltrados, que pueden ser localizados). Los síntomas de esta reacción de hipersensibilidad pueden presentarse en cualquier momento durante el tratamiento con Ziagen®, pero de ordinario se presentan dentro de las primeras seis semanas de terapia. Los síntomas empeoran si se continúa con la terapia y pueden llegar a ser potencialmente mortales. Estos síntomas suelen resolverse al suspender la terapia con Ziagen®.

- **Tratamiento Clínico**

Independientemente de su estatus de HLA-B*5701, cualquier paciente que desarrolla signos o síntomas de hipersensibilidad debe contactar a su médico inmediatamente para recibir asesoría. Si se diagnostica alguna reacción de

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

hipersensibilidad, DEBE suspenderse inmediatamente la terapia con Ziagen®. Después de la ocurrencia de alguna reacción de hipersensibilidad, nunca debe reiniciarse la terapia con Ziagen®, ni con cualquier otro medicamento que contenga abacavir (p.ej. Kivexa®, Trizivir®), ya que en cuestión de horas pueden volver a presentarse síntomas más severos, entre los cuales puede incluirse hipotensión potencialmente mortal e incluso la muerte.

Para evitar una demora en el diagnóstico, y minimizar el riesgo de ocurrencia de alguna reacción de hipersensibilidad potencialmente mortal, debe suspenderse permanentemente la terapia con Ziagen® si no es posible descartar una reacción de hipersensibilidad, aún cuando sea posible hacer otros diagnósticos (enfermedades respiratorias, trastornos similares al resfriado, gastroenteritis o reacciones a otros medicamentos). No debe reiniciarse la terapia con Ziagen®, ni con cualquier otro medicamento que contenga abacavir (p.ej. Kivexa®, Trizivir®), aún en los casos en que se produzca una recurrencia de los síntomas después de una nueva exposición a un medicamento o medicamentos alternativos.

- **Consideraciones especiales después de interrumpir una terapia con Ziagen®**

Independientemente del estatus de HLA-B*5701 de un paciente, si se ha suspendido la terapia con cualquier producto conteniendo abacavir y se tiene en mente volver a iniciarla con abacavir, debe evaluarse la razón de la suspensión con el fin de asegurar que el paciente no haya presentado síntomas de alguna reacción de hipersensibilidad. Si no es posible descartar una reacción de hipersensibilidad, no debe reiniciarse la terapia con Ziagen®, ni con cualquier otro medicamento que contenga abacavir (p.ej. Kivexa®, Trizivir®).

Con poca frecuencia se han presentado comunicaciones de reacciones de hipersensibilidad posteriores a la reintroducción de la terapia con Ziagen®, donde la interrupción fue precedida por un solo síntoma clave de hipersensibilidad (exantema, fiebre, malestar general/fatiga, síntomas gastrointestinales o algún síntoma respiratorio). Si se decide reiniciar la terapia con Ziagen® en estos pacientes, esto sólo debe llevarse a cabo bajo supervisión médica directa.

En muy raras ocasiones se han comunicado reacciones de hipersensibilidad en pacientes que han reiniciado la terapia y que no habían presentado anteriormente síntomas de alguna reacción de hipersensibilidad. Si se decide reiniciar la terapia con Ziagen®, esto sólo debe llevarse a cabo si el paciente, u otros, pueden acceder rápidamente a cuidados médicos.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Se recomienda instituir un procedimiento de detección del alelo HLA-B*5701 antes de reiniciar el tratamiento con abacavir en pacientes con un estatus de HLA-B*5701 desconocido, y que hayan tolerado previamente el abacavir. No se recomienda reiniciar el tratamiento con abacavir en aquellos pacientes con resultados positivos para la prueba de detección del alelo HLA-B*5701, y sólo se debe contemplar en circunstancias excepcionales donde el beneficio potencial exceda el riesgo, y con una estrecha supervisión médica.

- **Información esencial para el paciente**

Los médicos que prescriben el medicamento deben asegurarse que los pacientes estén completamente informados con respecto a la siguiente información sobre la reacción de hipersensibilidad.

- Los pacientes deben estar conscientes de la posibilidad de presentar alguna reacción de hipersensibilidad a Ziagen®, la cual puede dar lugar a una reacción potencialmente mortal e incluso a la muerte y que existe un mayor riesgo de que desarrollen alguna reacción de hipersensibilidad si son HLA-B*5701-positivos.

Además, se debe informar a los pacientes que las personas HLA-B*5701-negativas también pueden experimentar reacciones de hipersensibilidad al abacavir. Por lo tanto, cualquier paciente que desarrolle signos o síntomas consistentes con una posible reacción de hipersensibilidad al abacavir, deben contactar inmediatamente a su médico.

- Se debe recordar a aquellos pacientes hipersensibles a Ziagen® que nunca deben tomar nuevamente Ziagen®, ni cualquier otro medicamento que contenga abacavir (p.ej. Kivexa®, Trizivir®), independientemente de su estatus del HLA-B*5701.

- Con el fin de evitar la reiniciación de la terapia con Ziagen®, se debe pedir a los pacientes que han experimentado alguna reacción de hipersensibilidad que regresen a la farmacia la solución oral o las tabletas de Ziagen® restantes.

- Se debe aconsejar a los pacientes que han suspendido la terapia con Ziagen® por cualquier razón, y en particular debido a posibles efectos adversos o enfermedades, que se pongan en contacto con su médico antes de reiniciar la terapia.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

- Se debe recordar a cada paciente que lea el Folleto de Empaque que se incluye en la caja de Ziagen®. Asimismo, se les debe recordar lo importante que es retirar la Tarjeta de Alerta que se incluye en el empaque y llevarla consigo en todo momento.

- **Acidosis Láctica/Hepatomegalia Severa con Esteatosis**

Se han comunicado casos de acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, con inclusión de casos mortales, al usar análogos de nucleósido antirretrovíricos, ya sea solos o en combinación, incluyendo abacavir. La mayoría de estos casos ha tenido lugar en mujeres.

Las manifestaciones clínicas que pueden indicar el desarrollo de acidosis láctica incluyen debilidad generalizada, anorexia y pérdida de peso súbita e inexplicable, así como síntomas gastrointestinales y síntomas respiratorios (disnea y taquipnea).

Se debe tener precaución al administrar Ziagen®, particularmente a los que se sabe exhiben factores de riesgo de padecer hepatopatías. Se debe suspender el tratamiento con Ziagen® en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio que sugieran la presencia de acidosis láctica con o sin hepatitis (que pueden incluir hepatomegalia y esteatosis, aún en ausencia de elevaciones muy notables en los niveles de aminotransferasas).

- **Redistribución de la grasa**

En algunos pacientes que reciben terapia antirretrovírica de combinación, se ha observado una redistribución / acumulación de grasa corporal, con inclusión de obesidad central, aumento de la grasa dorsocervical (joroba de búfalo), adelgazamiento periférico, adelgazamiento facial, crecimiento mamario, niveles elevados de lípidos séricos y glucosa sanguínea, ya sea por separado o conjuntamente.

Aunque se ha asociado a todos los miembros de las clases de medicamentos inhibidores de la proteasa (PI, por sus siglas en inglés), e inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NRTI, por sus siglas en inglés), con uno o más de estos efectos adversos específicos, ligados a un síndrome general conocido comúnmente como lipodistrofia, los datos disponibles indican que existen diferencias en cuanto al riesgo entre los miembros individuales de las respectivas clases terapéuticas.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Además, el síndrome de lipodistrofia tiene una etiología multifactorial; donde por ejemplo, el estado de la enfermedad ocasionada por el VIH, la edad avanzada y la duración del tratamiento antirretrovírico, todos desempeñan papeles importantes, posiblemente sinérgicos.

En la actualidad, se desconocen las consecuencias a largo plazo de estos efectos.
El examen clínico debe incluir una evaluación de los signos físicos de la redistribución de grasa. Se debe considerar la medición de los niveles de lípidos séricos y glucosa sanguínea. Los trastornos lipídicos deben tratarse según sea clínicamente adecuado.

- **Síndrome de Reconstitución Inmunológica**

En aquellos pacientes infectados con el VIH, que presentan una deficiencia inmunitaria de grado severo al momento de iniciar la terapia antirretrovírica (TAR), puede ocurrir alguna reacción inflamatoria a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales, que ocasionen serios trastornos clínicos o un agravamiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se observan dentro de las primeras semanas o meses posteriores a la iniciación de la TAR. Ejemplos importantes son la retinitis citomegalovírica, infecciones micobacterianas generalizadas o focales, o ambas, así como neumonía ocasionada por cepas de *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*). Debe evaluarse, sin demora alguna, cualquier síntoma inflamatorio que se presente y, cuando sea necesario, iniciarse un tratamiento. Se ha reportado la presentación de enfermedades autoimmunes (tales como la enfermedad de Graves, polimiositis y el síndrome de Guillain-Barre) durante las fases iniciales de la reconstitución inmunitaria, sin embargo, el tiempo de aparición es mas variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento y algunas veces pueden ser de presentación atípica.

- **Infecciones oportunistas**

Los pacientes que reciben Ziagen®, o cualquier otra terapia antirretrovírica, aún pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección ocasionada por el VIH. Por tanto, todos los pacientes deben permanecer bajo observación clínica cercana de médicos experimentados en el tratamiento de estas enfermedades asociadas con el VIH.

- **Transmisión de la infección**

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Se debe advertir a los pacientes que no se ha probado que la terapia antirretrovírica actual, incluyendo Ziagen®, prevenga el riesgo de transmisión del VIH a otros sujetos a través del contacto sexual o contaminación de la sangre. Se deben seguir tomando precauciones adecuadas.

Solución oral:

La formulación Ziagen® en solución oral contiene sorbitol, el cual es capaz de ocasionar dolor abdominal y diarrea. Al metabolizarse, el sorbitol se convierte en fructosa, por lo que no es adecuado administrar esta formulación a pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa.

Infarto de Miocardio:

En un estudio epidemiológico de carácter prospectivo y observacional, diseñado para investigar el índice de casos de infartos de miocardio en pacientes bajo terapia antirretroviral de combinación de fármacos, el uso de abacavir dentro de los seis meses previos estuvo correlacionado con un incremento en el riesgo de desarrollar infarto de miocardio. En un análisis global de estudios clínicos patrocinados por GSK, no se observó riesgo excedente alguno de desarrollar infarto de miocardio con el uso de abacavir. No existe un mecanismo biológico conocido que explique un incremento potencial. Todos los datos disponibles a partir de cohortes observacionales y estudios clínicos controlados no son concluyentes en lo que respecta a la relación entre el tratamiento con abacavir y el riesgo de desarrollar infarto de miocardio.
Como medida precautoria, se deberá contemplar el riesgo subyacente de cardiopatía coronaria al prescribir terapias antirretrovirales, incluyendo abacavir, y tomar las medidas necesarias para minimizar todos los factores de riesgo modificables (p.ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus y tabaquismo)

- Embarazo y lactancia, farmaciconetica (mecanismo de acción y poblaciones especiales) y estudios clinicos (registro antirretroviral en el embarazo):

Embarazo y Lactancia:

Abacavir se ha evaluado en mas de 2000 mujeres durante el embarazo y postparto. La información en humanos disponible en el Registro de Antirretrovirales en el Embarazo no demuestra un aumento del riesgo de defectos mayores al nacimiento por abacavir comparado con la incidencia considerada habitual. Sin embargo, no hay estudios adecuados y bien controlados en

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

embarazadas y no se ha establecido el uso seguro de Ziagen® en el embarazo humano. El abacavir se ha asociado con hallazgos en los estudios de reproducción realizados en animales. Por tanto, la administración de Ziagen® durante el embarazo sólo debe considerarse si el beneficio para la madre excede el posible riesgo para el feto.

Se han producido comunicaciones de elevaciones transitorias leves en los niveles séricos de lactato, las cuales pueden deberse a una disfunción mitocondrial, en neonatos y lactantes expuestos, in útero o Peri parto, a NRTI. Se desconoce la relevancia clínica de las elevaciones transitorias en los niveles séricos de lactato. En muy raras ocasiones, también han surgido comunicaciones de retraso en el desarrollo, accesos convulsivos y otras enfermedades neurológicas. Sin embargo, no se ha establecido relación causal alguna entre estos eventos y la exposición a NRTI, in útero o Peri parto. Estos hallazgos no afectan las recomendaciones actuales concernientes al uso de terapia antirretrovírica en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical de VIH.

Expertos en salud recomiendan que las madres infectadas con el VIH no amamanten a sus lactantes con el fin de evitar la transmisión del VIH. En las ocasiones en que la alimentación con fórmula no sea posible, deben seguirse las guías locales oficiales de lactancia y tratamiento al considerar el amamantamiento durante la terapia antirretroviral.

En un estudio después de la administración oral repetida de 300 mg de abacavir dos veces al día (dados como Trizivir®), la relación plasma materno: leche materna fue 0.9. La mayoría de los lactantes (8 de 9) tuvieron niveles de abacavir no detectables (sensibilidad de la prueba 16 ng/mL). Los niveles intracelulares de trifosfato de carbovir (metabolito activo de abacavir) en infantes en lactancia no se midieron por lo que se desconoce la relevancia clínica de las concentraciones séricas de los compuestos originales.

- Propiedades Farmacológicas:

Farmacodinamia:

Grupo farmacoterapéutico - análogo de nucleósido, Código ATC: J05A F06.

Mecanismo de acción:

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

El abacavir es un inhibidor nucleosídico de la transcriptasa inversa. Es un potente inhibidor selectivo de VIH-1 y VIH-2, incluyendo aislados de VIH-1 con sensibilidad reducida a la zidovudina, lamivudina, zalcitabina, didanosina o nevirapina. El abacavir se metaboliza intracelularmente a la fracción activa 5'-trifosfato (TP) de carbovir.

Estudios *in vitro* han demostrado que su mecanismo de acción, en relación con el VIH, consiste en la inhibición de la enzima transcriptasa reversa del VIH, evento que da lugar a una terminación de la cadena e interrupción del ciclo de replicación vírica.

La actividad antiviral de abacavir en cultivos celulares no fue antagonizada cuando se combina con los inhibidores nucleosidos de la transcriptasa reversa (NRTIs) didanosina, emtricitabina, lamivudina, stavudina, tenofovir, zalcitabina o zidovudina, los inhibidores no nucleosidos de la transcriptasa reversa (NNRTI) nevirapina, o el inhibidor de la proteasa (PI) amprenavir.

Poblaciones de pacientes especiales:

- **Insuficiencia hepática**

El abacavir se metaboliza principalmente a través del hígado. La farmacocinética del abacavir se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática de grado leve (Calificación 5-6 de Child-Pugh). Los resultados mostraron que hubo un aumento medio de 1.89 veces en el ABC del abacavir, y de 1.58 veces en la vida media de este mismo. Las ABCs de los metabolitos no sufrieron modificaciones a causa de la hepatopatía. Sin embargo, hubo disminuciones en sus velocidades de formación y eliminación.
Con el propósito de alcanzar exposiciones que se encuentren dentro de los límites terapéuticos de los sujetos que no padecen hepatopatías, los pacientes con insuficiencia hepática de grado leve deben recibir 200 mg de Ziagen® dos veces al día. No se ha estudiado la farmacocinética en pacientes con insuficiencia hepática de grado moderado a severo, por lo cual Ziagen® no se recomienda en estos grupos de pacientes.

Estudios Clínicos:

En un estudio clínico doblemente ciego, de más de 48 semanas de tratamiento, en pacientes adultos sin tratamiento previo, la combinación de abacavir, lamivudina y zidovudina mostró un efecto antivírico equivalente a la combinación con

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

indinavir, lamivudina y zidovudina, en el análisis primario de eficacia. En un análisis secundario de pacientes con niveles plasmáticos basales de ARN de VIH-1, superiores a 100,000 copias por ml, los sujetos que recibieron la combinación con indinavir mostraron una respuesta superior. Los pacientes con niveles plasmáticos basales de ARN de VIH-1, inferiores a 100,000 copias por mL, mostraron una respuesta equivalente con ambos tratamientos.

En un estudio multicéntrico, doblemente ciego, controlado (CNA30021), de 770 adultos sin tratamiento previo, infectados con VIH, se investigó un régimen de dosificación de abacavir y lamivudina administrados una vez al día. Los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente para recibir ya fuera Ziagen®, a dosis de 600 mg administrados una vez al día, ó 300 mg administrados dos veces al día, ambos en combinación con 300 mg de lamivudina, administrados una vez al día, y 600 mg de efavirenz, administrados una vez al día. Los pacientes fueron estratificados en la línea basal con base en el ARN del VIH-1 del plasma menor o igual a 100,000 copias/mL ó mayor a 100,000 copias/mL. La duración del tratamiento doblemente ciego fue de cuando menos 48 semanas. Los resultados se resumen en la siguiente tabla:

El grupo que recibió abacavir, una vez al día, mostró no ser inferior cuando se comparó con el grupo que recibió abacavir dos veces al día, en el general y en los subgrupos de carga vírica en la línea basal. La incidencia de efectos adversos comunicados fue similar en los dos grupos de tratamiento.

Se intentó realizar un análisis genotípico en todos los sujetos con fracaso virológico (confirmado por ARN del VIH mayor a 50 copias/mL). Hubo una baja incidencia general de fracaso virológico en ambos grupos de tratamiento, esto es, el de una vez al día y el de dos veces al día (10% y 8%, respectivamente). Además, la genotipificación estuvo restringida a muestras con ARN del VIH-1 en el plasma mayor a 500 copias/ml. Estos factores dieron como resultado un tamaño reducido de la muestra. Por tanto, no pueden formularse conclusiones firmes referentes a las diferencias en mutaciones emergentes en el tratamiento entre los dos grupos. El residuo aminoácido 184 de la transcriptasa inversa siempre representó la posición más frecuente de las mutaciones asociadas con la resistencia a los NRTI (M184V ó M184I). La segunda mutación más frecuente fue L74V. Las mutaciones Y115F y K65R no fueron comunes.

En un estudio que comparó combinaciones no a ciegas de NRTI (con o sin nelfinavir a ciegas) en niños, una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con abacavir y lamivudina (73%), o abacavir y zidovudina

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

(70%), tuvo niveles de ARN de VIH-1 menores o iguales a 400 copias/mL, a las 24 semanas, en comparación con los tratados con lamivudina y zidovudina (44%). En los niños con una exposición antirretrovírica extensa, se observó un efecto modesto, pero sostenido, de la combinación de abacavir, lamivudina y zidovudina.

En pacientes que ya habían recibido terapia, el grado de beneficio a partir de la adición de abacavir, dependerá de la naturaleza y duración de la terapia previa que pudiera haberse seleccionado para tratar la resistencia cruzada al abacavir.

Registro Antirretroviral en el Embarazo:

El Registro Antirretroviral en el Embarazo ha recibido reportes prospectivos de mas de 2,000 exposiciones a abacavir durante el embarazo que terminaron en nacimientos vivos. Estos consistieron de mas de 800 exposiciones durante el primer trimestre, mas de 1,100 exposiciones durante el segundo/tercer trimestres e incluyeron 27 y 32 defectos al nacimiento respectivamente. La prevalencia (95% IC) de defectos en el primer trimestre fue 3.1% (2.0, 4.4%) y en el segundo/tercer trimestres, 2.7% (1.9, 3.9%). Entre las embarazadas en la población de referencia, la incidencia considerada habitual de defectos al nacimiento es de 2.7%. No hubo asociación entre abacavir y defectos al nacimiento en general observados en el registro de embarazos de abacavir.

3.1.11. NUEVA VÍA DE ADMINISTRACIÓN

3.1.11.1. NOVORAPID® 100 U/mL

Expediente : 19910693
Radicado : 2014062011
Fecha : 2014/06/19
Interesado : Novo - Nordisk A/S Medical System

Composición: Cada 1 mL de solución inyectable contiene insulina aspartato (origen ADN recombinante, *Saccharomyces cerevisiae*). Una unidad de insulina aspart corresponde a 6 nmol, equivalente A 0,035 mg de sal-libre de insulina asparto anhidro.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Indicaciones: Tratamiento de la diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños de 2 años de edad o más

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento o a cualquiera de sus componentes. Hipoglucemia. Embarazo y lactancia.

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 conceptuar sobre el cambio en la vía de administración para el producto de la referencia de: subcutánea, a: subcutánea e intravenosa.

Adicionalmente el interesado aclara que por error en la solicitud de evaluación farmacológica para continuar con el trámite de renovación de registro sanitario del producto no se solicitó explícitamente la modificación de la vía de administración sin embargo la información anexa a la presente solicitud fue allegada mediante radicado No. 2013047352 de 03/05/2013 (Evaluación farmacológica) y además en el inserto STF 8-9500-00-001-1 basado en STF Q1 2013, recomendado en concepto emitido en Acta No. 36 de 2013, numeral 3.1.3.5 contiene en método de administración y en instrucciones para uso de paciente la información sobre uso intravenoso.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda modificar la Vía de Administración para el producto de la referencia, así:

De: Subcutánea

A: Subcutánea e intravenosa

3.2. ESTUDIOS FARMACOCINÉTICOS

3.2.1. EXPOMETIL® 0.1 mg

Expediente : 20079096
Radicado : 2014078938
Fecha : 2014/07/02
Interesado : Laboratorios Expofarma S.A
Fabricante : Laboratorios Expofarma S.A

Composición: Cada tableta contiene betametildigoxina 0.1mg

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Cardiotónico

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, taquicardia ventricular. Taquicardia ventricular. Adminístrese con precaución a pacientes con bloqueo cardiaco, miocarditis aguda, en daño de la función renal o cuando se administran tiazidas diuréticas, la dosis debe ser cuidadosamente controlada. No debe administrarse concomitante con calcio, extracto de paratiroides y vitamina D.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora revisión y aprobación de los estudios farmacocinéticos, como parte de obtención del Registro Sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe dar respuesta a lo siguiente:

1. **Indicar el tamaño del lote de donde se obtuvieron las muestras para el estudio y cómo se calculó el tamaño de muestra para el estudio.**

2. **Allegar los resultados de la prueba de precisión y exactitud intraensayo en un mínimo de cuatro concentraciones, adjuntando los valores primarios con el fin de verificar el número de muestras por nivel.**

3. **Allegar los resultados de la prueba de precisión y exactitud interensayo.**

4. **Adjuntar la prueba de potencia para las dos formulaciones con el fin de establecer que no exista una diferencia superior al 5%.**

5. **Allegar por lo menos el 20% de los cromatogramas ya que los adjuntos en la solicitud son ilegibles.**

6. **Describir el proceso de extracción realizado para las muestras analizadas.**

7. **Aclarar por qué en el folio 23 se expresa que el estudio se realizó con 28 sujetos y en el protocolo se incluyen 12.**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1
SC 7341 - 1
CO-SC-7341-1

8. **Explicar por qué en el folio 33 se expresa que el producto se compara con "Lanitop de Laboratorios Roche" y en otros apartes se hace mención a Laboratorios Altea.**

3.2.2. ETERSA® 50 mg TABLETAS RECUBIERTAS
ETERSA® 70 mg TABLETAS RECUBIERTAS
ETERSA ®100 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20073187
Radicado : 2014017230/2014080903
Fecha : 2014/07/04
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S
Fabricante : Laboratorios Synthesis S.A.S

Composición:

Cada tableta recubierta contiene dasatinib 50 mg
Cada tableta recubierta contiene dasatinib 70 mg
Cada tableta recubierta contiene dasatinib 100 mg

Forma Farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Tratamiento de adultos con leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica, acelerada o mieloblástica o linfoblástica con resistencia o sin tolerancia a tratamiento previo. Indicado también en el tratamiento de adultos con leucemia linfoblástica aguda de cromosoma philadelfia positivo (LLA Ph+)

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al dasatinib o a cualquiera de los componentes del producto.

El interesado presenta respuesta al auto No. 2014005403 generado por concepto del Acta No. 07 de 2014, numeral 3.2.6., para continuar con la aprobación de los estudios farmacocinéticos con la finalidad de obtener Registro Sanitario, para los productos de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 07 de 2014, numeral 3.2.6., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios farmacocinéticos para el producto de la referencia.

3.2.3. CICLOSPORINA 25 mg
CICLOSPORINA 50 mg
CICLOSPORINA 100 mg

Expediente : 20070206
Radicado : 2013139418/2014077289
Fecha : 2014/06/26
Interesado : Advancescientific de Colombia Ltda.
Fabricante : Germed Farmaceutical Ltda.

Composición:
Cada cápsula blanda contiene ciclosporina 25 mg
Cada cápsula blanda contiene ciclosporina 50 mg
Cada cápsula blanda contiene ciclosporina 100 mg

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones: Inmunosupresor indicado en el trasplante de órganos sólidos; prevención del rechazo del injerto de un alotrasplante de riñón, hígado, corazón, combinado de corazón y pulmón o páncreas, trasplante de médula ósea y en enfermedades autoinmunes como la Uveítis endógena y el síndrome nefrótico, artritis reumatoide, psoriasis, dermatitis atópica.

Contraindicaciones: Este producto no es indicado en casos de hipersensibilidad conocida a la ciclosporina o a alguno de los componentes de la formulación.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto No. 2014003613 generado por concepto del Acta No. 05 de 2014, numeral 3.2.5., para continuar con la aprobación del producto de la referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 05 de 2014, numeral 3.2.5., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios farmacocinéticos para el producto de la referencia.

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

3.2.4. CLOPIDOGREL MK®

Expediente : 20079883
Radicado : 2014088404
Fecha : 2014/07/18
Interesado : Tecnoquimicas S.A.
Fabricante : Tecnoquimicas S.A.

Composición: Cada Tableta contiene clopidogrel bisulfato equivalente a 75 mg de clopidogrel

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones: Antiagregante plaquetario. Tratamiento de los síndromes coronarios agudos: angina inestable/infarto de miocardio de onda no Q

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Sangrado patológico activo por ejemplo úlcera péptica o hemorragia intracraneal. Embarazo. Lactancia.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobación de los estudios farmacocinéticos para continuar con la aprobación del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe dar respuesta a los siguientes puntos:

- **Enviar información sobre el tamaño del lote del cual se tomaron las muestras para el estudio clínico.**

- **Enviar la información completa sobre la validación del método analítico incluyendo datos primarios obtenidos en las pruebas de límite de cuantificación, selectividad, curva de calibración, exactitud, precisión, estabilidad, etc.**

- **Enviar los datos de las concentraciones obtenidas para la totalidad de los voluntarios en cada uno de los periodos del estudio.**

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

3.2.5. FENITOINA

Expediente : 20079880
Radicado : 2014088378
Fecha : 2014/07/18
Interesado : Tecnoquímicas S.A.
Fabricante : Tecnoquímicas S.A.

Composición: Cada cápsula contiene 100 mg fenitoina sódica

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones: Anticonvulsivante. La fenitoína está indicada para el control de convulsiones generalizadas tónico-clónicas (gran mal) y para la prevención y tratamiento de convulsiones ocurridas durante o después de neurocirugías y/o lesiones graves en la cabeza.

Contraindicaciones: La fenitoína está contraindicada en pacientes hipersensibles a la fenitoína, o a los ingredientes inactivos del producto, o a otras hidantoínas. No se debe administrar en mujeres en embarazo, en pacientes con trastornos hepáticos o hematológicos y falla renal. La administración concomitante de fenitoína está contraindicada con delavirdina debido a la potencialidad de pérdida de respuesta virológica y la posible resistencia a delavirdina o a la clase de inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aprobación de los estudios farmacocinéticos para continuar con la aprobación del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe dar respuesta a los siguientes puntos:

1. **Indicar el tamaño del lote de donde se obtuvieron las muestras para el estudio.**

2. **Allegar los resultados de la prueba de precisión y exactitud intraensayo, adjuntando los valores primarios con el fin de verificar el número de muestras por nivel y los resultados obtenidos.**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

3. **Allegar los resultados de la prueba de precisión y exactitud interensayo y los datos primarios.**

4. **Justificar por qué la extrapolación del área bajo la curva es superior al 20% y explicar porque existe una diferencia de más del 50% entre los t max obtenidos.**

3.2.6. LEFLUNOMIDA 20 mg

Expediente : 20079790
Radicado : 2014087647
Fecha : 2014/07/17
Interesado : Novamed S.A.
Fabricante : Kocak Farma Ilac Ve Kimya Sanayi A.S

Composición: Cada tableta contiene leflunomida 20 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Tratamiento de la artritis reumatoidea activa en adultos. Tratamiento de artritis psoriásica.
Artritis reumatoidea juvenil

Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a la leflunomida o a cualquiera de los componentes del producto. En embarazo (puede causar daños en el feto cuando se administra a la mujer gestante). Lactancia y menores de 18 años.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora los estudios farmacocinéticos para continuar con la aprobación del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe dar respuesta a los siguientes puntos:

- Aclarar cuál es el tamaño de lote del cual se tomaron las muestras para hacer el estudio.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

- Aclarar si el producto con el que se realizó el estudio farmacocinético es el mismo que se pretende comercializar en Colombia y definir si corresponde al fabricado en Portugal o en Turquía ya que en la documentación se hace referencia a las empresas Kocak Farmma y Tecnimede.

3.2.7. SOMATULINE® AUTOGEL 60 mg.

Expediente : 19935650
Radicado : 2013146746
Fecha : 2014/07/21
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada 0.3 mL contiene lanreotida acetato 73,2 mg equivalente a lanreotida base 60 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento de pacientes con acromegalia en los que el tratamiento convencional es inadecuado o ineficaz. Tratamiento de los síntomas clínicos asociados a los tumores neuroendocrinos (tumores carcinoides, vipomas, gastrinomas, glucagonomas, insulinomas).

Contraindicaciones: Embarazo y lactancia. Pacientes diabéticos no insulino-dependientes, debe realizarse un monitoreo estricto de la glicemia, durante el tratamiento. En los pacientes diabéticos insulino dependientes, los requerimientos de insulina se pueden reducir (inicialmente un 25%), y luego la dosis debe ser adaptada y controlada de acuerdo a los niveles de glucemia. Pacientes no diabéticos: En algunos casos puede que haya un aumento transitorio de los niveles de glucosa en sangre. En síndromes carcinoides, lanreótida no debe administrarse en caso de tumor intestinal obstructivo. Es aconsejable, antes de iniciar el tratamiento con lanreótida y durante tratamientos prolongados, realizar ecografía de la vesícula biliar cada seis meses. Si se aumenta la esteatorrea durante el tratamiento es aconsejable complementarlo con extractos pancreáticos. En caso de insuficiencia renal o hepática, debido a la amplia ventana terapéutica de lanreótida, no es necesario modificar la dosis en estas circunstancias.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de Comisión Revisora conceptuar acerca de los estudios de disolución / liberación in vitro

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

allegados para el producto Somatuline® autogel 60 mg - solución inyectable de liberación prolongada / sostenida. Se adjunta la respectiva validación y resultados a partir de la metodología de análisis implementada.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios de disolución/liberación para el producto de la referencia, con el fin de continuar con el trámite de renovación de Registro Sanitario.

3.2.8. CARDIOSOL® 60 mg

Expediente : 19938610
Radicado : 2013106540
Fecha : 2013/09/19
Interesado : Grupo Técnico de Medicamentos de la Subdirección de Registros Sanitarios

Composición: Cada tableta recubierta de liberación controlada contiene nifedipina (equivalente a una liberación controlada de 60 mg) 66 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Angor pectoris crónico, angina vasoespástica, hipertensión. (antianginoso, antihipertensivo).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes. Embarazo, lactancia. Shock cardiocirculatorio. Hipertensión severa. La relación riesgo-beneficio se evaluará en presencia de estenosis aórtica severa, insuficiencia cardiaca, disfunción hepática o renal e hipotensión leve o moderada.

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 conceptuar sobre los perfiles de disolución para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar la validación de la metodología analítica empleada en el estudio presentado.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Adicionalmente, se deben presentar perfiles de disolución a los 3 pHs recomendados (1.2, 4,5 y 6,8), y especificar el tamaño de lote.

3.2.9. GALVUS® 50 mg COMPRIMIDOS

Expediente : 19988550
Radicado : 2013150037
Fecha : 2013/12/17
Interesado : Novartis de Colombia S.A

Composición: Cada comprimido contine vildagliptina 50 mg.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Galvus® está indicado en monoterapia como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en los pacientes con diabetes de tipo 2. En biterapia con metformina, una sulfonilúrea (SU), una tiazolidindiona (TZD) o con insulina, cuando la dieta, el ejercicio y la monoterapia con un antidiabético no permitan conseguir un control adecuado de la glucemia. Galvus también está indicado en asociación con la metformina para el tratamiento inicial de la diabetes de tipo 2 en pacientes que no han conseguido un control adecuado con la dieta y el ejercicio solamente y que presentan hemoglobina glicosilada entre 7,6 y 9. En triterapia con una sulfonilúrea y metformina cuando la dieta y el ejercicio más la biterapia con tales fármacos no permitan conseguir un control adecuado de la glicemia.

Contraindicaciones: Galvus está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad conocida a la vildagliptina o cualquiera de los excipientes.

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 la aprobación de adición de fabricante del producto terminado de la referencia en de Novartis Farmaceutica S.A., Barberá del Vallés , España, se presenta el proceso de manufactura, validación, estabilidad en 3 lotes. Como alcance mediante radicado 2014079456 se allegan los perfiles de disolución comparativos entre lotes fabricados en el sitio actualmente registrado, Novartis Pharma Stein AG, Suiza

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

aprobar la adición del fabricante Novartis Farmacéutica S.A., Barberá del Vallés, España, para el producto terminado de la referencia.

3.3. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.3.1. PRIVIGEN® 10% (2.5 g/25 mL)

Expediente : 20014505
Radicado : 2014078800
Fecha : 2014/07/01
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Composición: Cada frasco ampolla de 25 mL contiene 2.5 g de proteína plasmática humana con al menos 98% de inmunoglobulina G (IGG). Distribución de las subclases de IGG (valores promedio): IGG1 67.8%, IGG2 28.7%, IGG3 2.3%, IGG4 1.2% el contenido máximo de IGA es de 0.625 mg.)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Terapia de reemplazo en: Síndromes de inmunodeficiencia primaria tales como:

- Agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas
- Inmunodeficiencia común variable.
- Síndrome de wiskott-aldrich mieloma o leucemia linfática crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes.o niños con infección de VIH congénita e infecciones recurrentes, inmunomodulación, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) en niños o adultos con riesgo elevado de hemorragia o antes de una intervención quirúrgica, para corregir el recuento de plaquetas, síndrome de Guillain-Barré, síndrome de Kawasaki, alotrasplante de médula ósea.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o al excipiente. Hipersensibilidad a la inmunoglobulina homóloga, especialmente en los casos de baja incidencia de la deficiencia de IGA, en los que el paciente presenta anticuerpos contra la IGA. Pacientes con hiperprolinemia. Esta es una enfermedad muy poco frecuente que solamente afecta a pocas familias a nivel mundial.

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

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

- Modificación Indicaciones
- Inserto fecha de revisión Mayo de 2013

Nuevas Indicaciones:

Terapia de reemplazo en:

• Síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP) tales como:

– Agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas
– Inmunodeficiencia común variable
– Inmunodeficiencia combinada grave
– Síndrome de Wiskott Aldrich

• Mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes.

• Niños con SIDA congénito e infecciones recurrentes.
Inmunomodulación:

• Púrpura trombocitopénica inmunológica (PTI) en niños o adultos con riesgo elevado de hemorragia o antes de una intervención quirúrgica, para corregir el recuento de plaquetas.
• Síndrome de Guillain_Barré
• Enfermedad de Kawasaki
- Polineuropatía Desmielinizante Inflamatoria Crónica (CIDP) en adultos, niños y adolescentes (0 a 18 años de edad)

Alotrasplante de médula ósea

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de Indicaciones para el producto de la referencia, únicamente así:

Nuevas Indicaciones:

Terapia de reemplazo en:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

• Síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP) tales como:

– Agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas
– Inmunodeficiencia común variable
– Inmunodeficiencia combinada grave
– Síndrome de Wiskott Aldrich

• Mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes.
• Niños con SIDA congénito e infecciones recurrentes.

Inmunomodulación:

• Púrpura trombocitopénica inmunológica (PTI) en niños o adultos con riesgo elevado de hemorragia o antes de una intervención quirúrgica, para corregir el recuento de plaquetas.
• Síndrome de Guillain Barré
• Enfermedad de Kawasaki
- **Polineuropatía Desmielinizante Inflamatoria Crónica (CIDP) <u>en adultos</u>,**

Alotrasplante de médula ósea

En cuanto a la nueva indicación Polineuropatía Desmielinizante Inflamatoria Crónica en niños y adolescentes, la Sala solicita allegar evidencia clínica que permita establecer la eficacia y seguridad en éste grupo etario.

Por último, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto a las indicaciones aprobadas y reenviar el documento para su evaluación.

3.3.2. PRIVIGEN 10% (5g/50 mL)

Expediente : 20014504
Radicado : 2014078801
Fecha : 2014/07/01
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Composición: Cada frasco vial contiene proteína humana (inmunoglobulina G (IGG) >98%) 5 g

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Terapia de reemplazo en: -síndromes de inmunodeficiencia primaria tales como: -agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas - inmunodeficiencia común variable. -síndrome de Wiskott-Aldrich. -mieloma o leucemia linfática crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes. -niños con infección de VIH congénita e infecciones recurrentes. -inmunomodulación-púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) en niños o adultos con riesgo elevado de hemorragia o antes de una intervención quirúrgica, para corregir el recuento de plaquetas. -síndrome de Guillain-Barré. -síndrome de Kawasaki. -alotrasplante de médula ósea.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o al excipiente. Hipersensibilidad a la inmunoglobulina homóloga, especialmente en los casos de baja incidencia de la deficiencia de IGA, en los que el paciente presenta anticuerpos contra la IGA. Pacientes con hiperprolinemia. Esta es una enfermedad muy poco frecuente que solamente afecta a pocas familias a nivel mundial.

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

-Nuevas indicaciones
-Inserto fecha de revisión Mayo de 2013

Nuevas Indicaciones: Terapia de reemplazo en:
• Síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP) tales como:
– agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas
– inmunodeficiencia común variable
– inmunodeficiencia combinada grave
– síndrome de Wiskott_Aldrich
• Mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes.
• Niños con SIDA congénito e infecciones recurrentes.
Inmunomodulación
• Púrpura trombocitopénica inmunológica (PTI) en niños o adultos con riesgo elevado de hemorragia o antes de una intervención quirúrgica, para corregir el recuento de plaquetas.
• Síndrome de Guillain_Barré
• Enfermedad de Kawasaki

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

- Polineuropatía Desmielinizante Inflamatoria Crónica (CIDP) en adultos, niños y adolescentes (0 a 18 años de edad)

Alotrasplante_de_médula_ósea

-Inserto fecha de revisión Mayo de 2013

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de Indicaciones para el producto de la referencia, únicamente así:

Nuevas Indicaciones:

Terapia de reemplazo en:

• Síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP) tales como:

– Agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas
– Inmunodeficiencia común variable
– Inmunodeficiencia combinada grave
– Síndrome de Wiskott Aldrich

• Mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes.
• Niños con SIDA congénito e infecciones recurrentes.

Inmunomodulación:

• Púrpura trombocitopénica inmunológica (PTI) en niños o adultos con riesgo elevado de hemorragia o antes de una intervención quirúrgica, para corregir el recuento de plaquetas.
• Síndrome de Guillain Barré
• Enfermedad de Kawasaki

- **Polineuropatía Desmielinizante Inflamatoria Crónica (CIDP) en adultos,**

Alotrasplante de médula ósea

En cuanto a la nueva indicación Polineuropatía Desmielinizante Inflamatoria Crónica en niños y adolescentes, la Sala solicita allegar evidencia clínica que permita establecer la eficacia y seguridad en éste grupo etario.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Por último, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto a las indicaciones aprobadas y reenviar el documento para su evaluación.

3.3.3. PRIVIGEN 10% (20 g/200 mL)

Expediente : 20014501
Radicado : 2014078804
Fecha : 2014/07/01
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Composición: Cada 200 mL de solución inyectable contiene proteína humana (inmunoglobulina G (IGG) >98%) 20 g

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Terapia de reemplazo en: síndromes de inmunodeficiencia primaria tales como: agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas, inmunodeficiencia común variable, síndrome de wiskott-aldrich, mieloma o leucemia linfática crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes, niños con infección de VIH congénita e infecciones recurrentes, inmunomodulación, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) en niños o adultos con riesgo elevado de hemorragia o antes de una intervención quirúrgica, para corregir el recuento de plaquetas, síndrome de Guillain-Barré, síndrome de Kawasaki, alotrasplante de médula ósea.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o al excipiente. Hipersensibilidad a la inmunoglobulina homóloga, especialmente en los casos de baja incidencia de la deficiencia de IGA, en los que el paciente presenta anticuerpos contra la IGA. Pacientes con hiperprolinemia. Esta es una enfermedad muy poco frecuente que solamente afecta a pocas familias a nivel mundial.

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

- Modificación de Indicaciones
- Inserto fecha de revisión Mayo de 2013

Nuevas Indicaciones:

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Terapia_de_reemplazo_en:
• Síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP) tales como:
– agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas
– inmunodeficiencia común variable
– inmunodeficiencia combinada grave
– síndrome de Wiskott_Aldrich
• Mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes.
• Niños con SIDA congénito e infecciones recurrentes.
Inmunomodulación
• Púrpura trombocitopénica inmunológica (PTI) en niños o adultos con riesgo elevado de hemorragia o antes de una intervención quirúrgica, para corregir el recuento de plaquetas.
• Síndrome de Guillain_Barré
• Enfermedad de Kawasaki
- Polineuropatía Desmielinizante Inflamatoria Crónica (CIDP) en adultos, niños y adolescentes (0 a 18 años de edad)

Alotrasplante de médula ósea

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de Indicaciones para el producto de la referencia, únicamente así:

Nuevas Indicaciones:

Terapia de reemplazo en:

• Síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP) tales como:

– Agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas
– Inmunodeficiencia común variable
– Inmunodeficiencia combinada grave
– Síndrome de Wiskott Aldrich

• Mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes.
• Niños con SIDA congénito e infecciones recurrentes.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Inmunomodulación:

• Púrpura trombocitopénica inmunológica (PTI) en niños o adultos con riesgo elevado de hemorragia o antes de una intervención quirúrgica, para corregir el recuento de plaquetas.
• Síndrome de Guillain Barré
• Enfermedad de Kawasaki
- **Polineuropatía Desmielinizante Inflamatoria Crónica (CIDP) en adultos,**

Alotrasplante de médula ósea

En cuanto a la nueva indicación Polineuropatía Desmielinizante Inflamatoria Crónica en niños y adolescentes, la Sala solicita allegar evidencia clínica que permita establecer la eficacia y seguridad en éste grupo etario.

Por último, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto a las indicaciones aprobadas y reenviar el documento para su evaluación.

3.3.4. PRIVIGEN 10% (10 g/100 mL)

Expediente : 20014500
Radicado : 2014078819
Fecha : 2014/07/01
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Composición: Cada 100 mL de solución inyectable contiene proteína humana (inmunoglobulina G (IGG) >98%) 10 g.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Terapia de reemplazo en: Síndromes de inmunodeficiencia primaria tales como: Agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas, inmunodeficiencia común variable, síndrome de wiskott-aldrich, mieloma o leucemia linfática crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes, niños con infección de VIH congénita e infecciones recurrentes, inmunomodulación, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) en niños o adultos con riesgo elevado de hemorragia o antes de una intervención quirúrgica, para corregir el recuento de plaquetas, síndrome de Guillain-Barré ·síndrome de Kawasaki, alotrasplante de médula ósea.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o al excipiente. Hipersensibilidad a la inmunoglobulina homóloga, especialmente en los casos de baja incidencia de la deficiencia de IGA, en los que el paciente presenta anticuerpos contra la IGA. Pacientes con hiperprolinemia. Esta es una enfermedad muy poco frecuente que solamente afecta a pocas familias a nivel mundial.

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

-Modificación de Indicaciones
- Inserto fecha de revisión Mayo de 2013

Nuevas Indicaciones:

Terapia_de_reemplazo_en:

• Síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP) tales como:
– agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas
– inmunodeficiencia común variable
– inmunodeficiencia combinada grave
– síndrome de Wiskott_Aldrich
• Mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes.
• Niños con SIDA congénito e infecciones recurrentes.
Inmunomodulación
• Púrpura trombocitopénica inmunológica (PTI) en niños o adultos con riesgo elevado de hemorragia o antes de una intervención quirúrgica, para corregir el recuento de plaquetas.
• Síndrome de Guillain_Barré
• Enfermedad de Kawasaki
- Polineuropatía Desmielinizante Inflamatoria Crónica (CIDP) en adultos, niños y adolescentes (0 a 18 años de edad)

Alotrasplante de médula ósea

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de Indicaciones para el producto de la referencia, únicamente así:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Nuevas Indicaciones:

Terapia de reemplazo en:

• Síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP) tales como:

– Agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas
– Inmunodeficiencia común variable
– Inmunodeficiencia combinada grave
– Síndrome de Wiskott Aldrich

• Mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes.
• Niños con SIDA congénito e infecciones recurrentes.

Inmunomodulación:

• Púrpura trombocitopénica inmunológica (PTI) en niños o adultos con riesgo elevado de hemorragia o antes de una intervención quirúrgica, para corregir el recuento de plaquetas.
• Síndrome de Guillain Barré
• Enfermedad de Kawasaki
- **Polineuropatía Desmielinizante Inflamatoria Crónica (CIDP) en adultos,**

Alotrasplante de médula ósea

En cuanto a la nueva indicación Polineuropatía Desmielinizante Inflamatoria Crónica en niños y adolescentes, la Sala solicita allegar evidencia clínica que permita establecer la eficacia y seguridad en éste grupo etario.

Por último, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto a las indicaciones aprobadas y reenviar el documento para su evaluación.

3.3.5. ERITROPOYETINA HUMANA RECOMBINANTE 2000UI/mL TIPO ALFA

Expediente : 20047839
Radicado : 2013046622/2014081720
Fecha : 2014/07/07

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Interesado : Laboratorios Delta S.A.

Composición: Cada mL contiene eritropoyetina recombinante 2000 U.I. tipo Alfa.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Regulador hormonal de células rojas en la sangre. La eritropoyetina producida por tecnología de DNA recombinante, corrige la anemia asociada con estados finales de enfermedad renal en pacientes con hemodiálisis. En anemias de disturbios crónicos como artritis reumatoidea y enfermedades neoplásicas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Adminístrese con precaución en pacientes hipertensos, con isquemia vascular y en pacientes con antecedentes convulsivos. Manejo de especialista.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en Acta No. 40 de 2013, numeral 3.3.2., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de Indicaciones
- Inserto

Nuevas indicaciones:

- Regulador hormonal de células rojas en la sangre. La eritropoyetina producida por tecnología de DNA recombinante, corrige la anemia asociada con estados finales de enfermedad renal en pacientes con hemodiálisis. En anemias de disturbios crónicos como artritis reumatoidea y enfermedades neoplasicas.
- Tratamiento de la anemia en el recién nacido.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 40 de 2013, numeral 3.3.2., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de Indicaciones para el producto de la referencia, únicamente así:

Nuevas indicaciones:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

- **Regulador hormonal de células rojas en la sangre. La eritropoyetina producida por tecnología de DNA recombinante, corrige la anemia asociada con estados finales de enfermedad renal en pacientes con hemodiálisis. En anemias de disturbios crónicos como artritis reumatoidea y enfermedades neoplasicas.**
- **Tratamiento de la anemia en el recién nacido prematuro con peso entre 750 - 1500 g y edad gestacional menor 34 semanas**

Por último, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto a las indicaciones aprobadas y reenviar el documento para su evaluación.

3.3.6. CIMAHER®

Expediente : 19950352
Radicado : 2014063967
Fecha : 28/05/2014
Interesado : Laboratorios Delta S.A.

Composición: Cada inyección contiene nimotuzumab (anticuerpo monoclonal humanizado ANTI- EGF-R H-R3) 50 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Pacientes con tumores de cabeza y cuello en estadios avanzados. En combinación con radioterapia está indicado en pacientes portadores de tumores epiteliales de cabeza y cuello en etapas avanzadas.

Contraindicaciones: Debe ser administrado con precaución en pacientes que hayan recibido tratamiento previo con el anticuerpo murino: IOR EGF/R3, que presenten antecedentes de hipersensibilidad a este u otro producto derivado de células superiores u otro componente de este producto. Debe ser utilizado con precaución en pacientes con enfermedades crónicas en fase de descompensación, por ejemplo: Cardiopatía isquémica, diabetes mellitus o hipertensión arterial. No se recomienda su uso en embarazo y lactancia.

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

- Aprobación indicaciones.
- Aprobación de inserto allegado bajo el radicado de la referencia.

Nuevas indicaciones:

- Pacientes con tumores de cabeza y cuello en estadios avanzados.
- En combinación con radioterapia está indicado en pacientes portadores de tumores epiteliales de cabeza y cuello en etapas avanzadas.
- Tumores Gliales de alto grado de malignidad Glioblastoma multiforme (GBM) y Astrocitomas anaplásico (AA).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de Indicaciones para el producto de la referencia, únicamente así:

Nuevas indicaciones:

- **Pacientes con tumores de cabeza y cuello en estadios avanzados.**
- **En combinación con radioterapia está indicado en pacientes portadores de tumores epiteliales de cabeza y cuello en etapas avanzadas.**
- **En combinación con radioterapia, está indicado en pacientes adultos con glioblastoma multiforme (GBM).**

En cuanto a la indicación de Astrocitoma anaplásico (AA), el interesado debe allegar información clínica adicional, que permita establecer la efectividad y seguridad del producto de la referencia en dicha indicación, por cuanto en los estudios anexos, la dispersión de los datos es elevada y falta significancia estadística en la supervivencia global de los pacientes pediátricos con dicha patología.

Por último, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto a las indicaciones aprobadas y reenviar para su evaluación.

3.3.7. VYTORIN® 10/10 mg
VYTORIN® 10/20 mg
VYTORIN® 10/40 mg
VYTORIN® 10/80 mg

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Expediente : 19951296/19951298/19951299/19951301
Radicado : 2013151364/2014074346
Fecha : 2014/07/25
Interesado : Frosst Laboratories INC

Composición:

Cada tableta contiene ezetimiba 10 mg, simvastatina 10 mg.
Cada tableta contiene ezetimiba 10 mg, simvastatina 20 mg.
Cada tableta contiene ezetimiba 10 mg, simvastatina 40 mg.
Cada tableta contiene ezetimiba 10 mg, simvastatina 80 mg.

Forma farmacéutica: Tableta.

Indicaciones: Alternativo en aquellos casos de pacientes no controlados apropiadamente con una estatina o ezetimiba administradas solas. Pacientes controlados con simvastatina y ezetimiba a la concentración disponibles en Vytorin.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto. Enfermedad hepática activa o aumento persistente inexplicable de las transaminasas séricas. Embarazo y lactancia. Cuando se administre Vytorin con fenofibrato, por favor referirse a la información para prescripción del fenofibrato. La administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 (p.ej., itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, inhibidores de la proteasa de HIV, boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina y nefazodona). La administración concomitante de gemfibrozilo, ciclosporina, o danazol. Niños menores de 10 años de edad.

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 conceptuar sobre la respuesta al auto 2014004821 del 03-06-2014 respecto al concepto del Acta No. 05 de 2014, numeral 3.3.3 allegado por el interesado con fecha 19-06-2014.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las nuevas contraindicaciones para el producto de la referencia, así:

Nuevas Contraindicaciones y Advertencias:

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto.
Enfermedad hepática activa o aumento persistente inexplicable de las transaminasas séricas.

Embarazo y lactancia.
Cuando se administre Vytorin® con fenofibrato, por favor referirse a la información para prescripción del fenofibrato.
La administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 (p.ej., itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, inhibidores de la proteasa de VIH, boceprevir, telaprevir, eritromicina y claritromicina, telitromicina, nefazodona, y medicamentos que contienen cobicistat).
La administración concomitante de gemfibrozilo, ciclosporina, o danazol.
Niños menores de 10 años de edad.

En cuanto al inserto y la información para prescribir, la Sala recomienda negarlos hasta tanto no se retire del inserto y de la Información para prescribir en el ítem de Dosificación y Grupo Etario la frase: "La dosis de 10/80 mg de Zintrepid debe ser usada únicamente en pacientes que no han alcanzado las metas de C-LDL con dosis más bajas y cuando se espera que los beneficios superen los riesgos potenciales"

3.3.8. NITAXBAY® SUSPENSIÓN

Expediente : 20070342
Radicado : 2013141016
Fecha : 2014/07/21
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición: Cada 33.33 g de polvo para reconstituir a 100 mL contiene nitazoxanida 1,99990 g.

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a suspensión oral

Indicaciones: Tratamiento de la diarrea causado por *cryptosporidium parvum* y *giardia lamblia* (giardiasis, amebiasis, ascaridiasis y tricocefalosis).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo y lactancia, niños menores de 1 año de edad. Puede producir náuseas algunas veces acompañadas de

cefaleas y anorexia y ocasionalmente vómito, malestar epigástrico inespecífico y dolor abdominal tipo cólico. Precaución en enfermedad hepática y renal.

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 establecer mediante concepto en Acta, la información farmacológica (Indicaciones, Contraindicaciones, Precauciones, Advertencias, Posología, Interacciones, etc.) para el producto nuevo de la referencia, a partir de la información allegada por el interesado mediante Radicado No. 2013141016 de 02/12/2013 (folios 329 - 338) para la concesión de Registro Sanitario Nuevo.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la siguiente información para el producto de la referencia, así:

Indicaciones:
Nitazoxanida está indicado en criptosporidiasis, giardasis, amebiasis, ascaridiasis y tricocefalosis.
Niños: 7.5mg/kg cada 12 horas por 3 días consecutivos de 1 a 3 años 100mg cada 12 horas por 3 días consecutivos 4 a 12 años 200mg cada 12 horas por 3 días consecutivos.

Contraindicaciones y Advertencias:
Hipersensibilidad al medicamento, embarazo y lactancia, niños menores de un año. Pueden producir nauseas, algunas veces acompañada de cefalea y anorexia y ocasionalmente vómito, malestar epigástrico inespecífico y dolor abdominal tipo cólico. Se debe administrar con precaución en pacientes con enfermedad hepática y renal.

Precauciones y Advertencias especiales:
Nitazoxanida puede exacerbar la gastritis, en particular el dolor epigástrico, por lo que se sugiere se administre junto con los alimentos. Ocasionalmente puede presentarse pigmentación amarilla en conjuntivas y en orina, que desaparecen al suspender el tratamiento.

Sobredosificación:
Es muy poco probable que se presenten sobredosificaciones. En caso de existir, las manifestaciones son locales a niveles del aparato digestivo. Puede inducirse el vómito y administrar hidróxido de aluminio y magnesio.

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Interacciones medicamentosas:
El empleo de la nitazoxanida con cumarínicos o warfarina, puede inducir un incremento de sus niveles plasmáticos prolongando el tiempo de protrombina.
También se reporta interacción medicamentosa con fenitoína.

3.3.9. AVANTIUM® 6 mg TABLETAS

Expediente : 20070926
Radicado : 2013146488
Fecha : 2014/07/11
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición: Cada tableta contiene deflazacort 6 mg

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Terapia corticosteroide sistémica

Contraindicaciones: Úlcera péptica, infecciones fungosas sistémicas, osteoporosis grave, psicosis o antecedentes de las mismas. Administrar con precaución a pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave, diabetes mellitus, hipertensión arterial, tuberculosis activa a menos que se utilicen drogas quimioterápicas

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, solicita evaluación de indicaciones, contraindicaciones y advertencias, para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la siguiente información para el producto de la referencia, únicamente así:

Indicaciones: Terapia corticoide sistémica, empleado en:

Enfermedades reumáticas y del colágeno: Tratamiento de las agudizaciones y/o terapia de mantenimiento de la artritis reumatoide y de la artritis psoriásica cuando se han mostrado ineficaces los tratamientos conservadores; polimialgia reumática; fiebre reumática; fiebre reumática aguda; lupus eritematoso sistémico;

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

dermatomiositis grave; periarteritis nudosa; arteritis craneal y granulomatosis de Wegener.

Enfermedades dermatológicas: Pénfigo; penfigoide bulloso; dermatitis exfoliativas generalizadas; eritema severo multiforme; eritema nudoso y psoriasis grave.

Enfermedades alérgicas: Asma bronquial refractario a la terapia convencional.

Enfermedades pulmonares: Sarcoidosis con afección pulmonar; alveolitis alérgicaextrínseca (neumoconiosis por polvo orgánico); neumonía intersticial descamativa (fibrosis pulmonar idiopática).

Patología ocular: Coroiditis; corioretinitis; iritis e iridociclitis

Enfermedades hematológicas: Trombocitopenia idiopática; anemias hemolíticas y tratamiento paliativo de leucemias y linfomas

Patología gastrointestinal y hepática: Colitis ulcerosa; enfermedad de Crohn y hepatitis crónica activa

Enfermedades renales: Síndrome nefrótico

Contraindicaciones: Hipersensibilidad, úlcera péptica, infecciones fungosas sistémicas, bacterianas y víricas como tuberculosis activa, herpes simple ocular, herpes zoster (fase virémica) y varicela, osteoporosis grave, psicosis o antecedentes de las mismas, glaucoma. Contraindicado en paciente que estén recibiendo vacunas elaboradas con cepas virales vivas.

Precauciones y Advertencias:

Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva grave, diabetes mellitus, hipertensión arterial, tuberculosis activa a menos que se utilicen drogas quimioterapéuticas, enfermedades tromboembólicas, gastritis o esofagitis, diverticulitis, colitis ulcerosa si existe riesgo de perforación o de infección piógena, anastomosis intestinal reciente, inestabilidad emocional o tendencia psicótica, epilepsia, hipotiroidismo y cirrosis.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Durante el embarazo evaluar los riesgos frente a probables beneficios; en mujeres lactando, si requieren esta terapia deben suspender la lactancia.

3.3.10. DOXCEF® 200

Expediente : 20063417
Radicado : 2013067698/2014043306
Fecha : 21/06/2013
Interesado : Laboratorios Legrand S.A

Composición: Cada tableta contiene cefpodoxime proxetil 260,89 mg equivalente a cefpodoxime 200 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta.

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 conceptuar sobre las indicaciones, contraindicaciones y dosificación, solicitado por el interesado mediante escrito radicado bajo el número de la referencia en la contestación del auto y hicieron un escrito como consulta a Comisión revisora el cual se anexa.

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

3.3.11. FORXIGA® 5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
FORXIGA® 10 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 20067183
Radicado : 14014998/14028407/14068615
Fecha : 2014/07/18
Interesado : Bristol-Myers Squibb de Colombia S.A
Fabricante : Bristol-Myers Squibb Manufacturing Company

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, respuesta al concepto emitido en el Acta No. 08 del 2014,

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

numeral 3.13.50., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Información para prescribir versión 2-2014, fecha de preparación de la versión: Julio de 2014.
- Inserto fuente: CV.000-804-209.2.0, Fecha de revisión del texto: Julio de 2014.
- Indicaciones.
- Contraindicaciones, advertencias y precauciones.

-Indicaciones:

Forxiga® está indicado para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en monoterapia en quienes no pueden utilizar metformina.

Forxiga® está indicado para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia combinada con otros medicamentos hipoglicemiantes, incluyendo insulina, cuando éstos junto con la dieta y el ejercicio no proveen adecuado control glicémico.

- Contraindicaciones, advertencias y precauciones:

Contraindicaciones:

Forxiga® está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones graves de hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
Insuficiencia renal severa.
Menores de 18 años.

Advertencias y Precauciones:

Forxiga® no debe usarse en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 ni para tratar la cetoacidosis diabética.

Forxiga® no debe usarse en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (definida como una TFGe < 45 mL/min/1.73 m^2 persistente calculada con la fórmula MDRD o una DEPCr < 60 mL/min persistente calculada con la fórmula de Cockcroft-Gault) o enfermedad renal en etapa terminal (ERET).

Se debe evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento con Forxiga® y luego periódicamente durante el mismo. Forxiga® no se ha investigado en pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe < 30 mL/min/1.73 m^2 calculada con la fórmula MDRD o

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

DEPCr £ 30 mL/min calculada con la fórmula de Cockcroft-Gault) o enfermedad renal en etapa terminal (ETET), por lo que no debe usarse en esta población.

En los pacientes que desarrollan hipovolemia, debe considerarse la interrupción temporal de Forxiga®.

La insulina y los secretagogos de insulina, como las sulfonilureas, causan hipoglucemia. En consecuencia, en caso de coadministración con Forxiga®, puede ser necesario reducir la dosis de insulina o del secretagogo de insulina.

Forxiga® no debe usarse durante el segundo y tercer trimestres del embarazo.
No se han realizado estudios adecuados y bien controlados con Forxiga® en mujeres embarazadas. Si se detecta un embarazo, debe suspenderse el tratamiento con Forxiga®.

Las mujeres que amamantan no deben usar Forxiga®.
No se han establecido la seguridad y la eficacia de Forxiga® en pacientes pediátricos.
No se recomienda en pacientes mayores de 75 años debido a la limitada experiencia terapéutica.

No se recomienda ningún ajuste de la dosis en función de la edad.
Teniendo en cuenta la potencial ocurrencia de infecciones urinarias se debe advertir a los pacientes de consultar con su médico si se presentan síntomas de infecciones del tracto urinario.

La experiencia en pacientes con falla cardiaca y falla hepática es limitada.
No se recomienda el uso de dapagliflozina en pacientes con terapia concomitante con pioglitazona por un incremento menor en el riesgo de cáncer de vejiga en pacientes diabéticos tratados con pioglitazona.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda aprobar los siguientes puntos para los productos de la referencia, así:

- **Información para prescribir versión 2-2014, fecha de preparación de la versión: Julio de 2014.**
- **Inserto fuente: CV.000-804-209.2.0, Fecha de revisión del texto: Julio de 2014.**
- **Indicaciones.**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

- **Contraindicaciones, advertencias y precauciones.**

-Indicaciones:

Indicado para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en monoterapia en quienes no pueden utilizar metformina.

Indicado para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia combinada con otros medicamentos hipoglicemiantes, incluyendo insulina, cuando éstos junto con la dieta y el ejercicio no proveen adecuado control glicémico.

- Contraindicaciones, advertencias y precauciones:

Contraindicaciones:

Está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones graves de hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
Insuficiencia renal severa.
Menores de 18 años.

Advertencias y Precauciones:

No debe usarse en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 ni para tratar la cetoacidosis diabética.

No debe usarse en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (definida como una TFGe < 45 mL/min/1.73 m^2 persistente calculada con la fórmula MDRD o una DEPCr < 60 mL/min persistente calculada con la fórmula de Cockcroft-Gault) o enfermedad renal en etapa terminal (ERET).

Se debe evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento con Forxiga® y luego periódicamente durante el mismo. Forxiga® no se ha investigado en pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe < 30 mL/min/1.73 m^2 calculada con la fórmula MDRD o DEPCr £ 30 mL/min calculada con la fórmula de Cockcroft-Gault) o enfermedad renal en etapa terminal (ETET), por lo que no debe usarse en esta población.

En los pacientes que desarrollan hipovolemia, debe considerarse la interrupción temporal de Forxiga®.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

La insulina y los secretagogos de insulina, como las sulfonilureas, causan hipoglucemia. En consecuencia, en caso de coadministración con Forxiga®, puede ser necesario reducir la dosis de insulina o del secretagogo de insulina.

No debe usarse durante el segundo y tercer trimestres del embarazo.
No se han realizado estudios adecuados y bien controlados con Forxiga® en mujeres embarazadas. Si se detecta un embarazo, debe suspenderse el tratamiento con Forxiga®.

Las mujeres que amamantan no deben usar Forxiga®.
No se han establecido la seguridad y la eficacia de Forxiga® en pacientes pediátricos.
No se recomienda en pacientes mayores de 75 años debido a la limitada experiencia terapéutica.

No se recomienda ningún ajuste de la dosis en función de la edad.
Teniendo en cuenta la potencial ocurrencia de infecciones urinarias se debe advertir a los pacientes de consultar con su médico si se presentan síntomas de infecciones del tracto urinario.

La experiencia en pacientes con falla cardiaca y falla hepática es limitada.
No se recomienda el uso de dapagliflozina en pacientes con terapia concomitante con pioglitazona por un incremento menor en el riesgo de cáncer de vejiga en pacientes diabéticos tratados con pioglitazona.

Por último, la Sala recomienda dar por terminado el llamado a Revisión de Oficio para el producto de la referencia

3.4. MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES

3.4.1. DAFLON® 500

Expediente : 41240
Radicado : 2014077709 / 2013136480 / 2014077808
Fecha : 2014/06/27
Interesado : Laboratorios Biopas S.A

Composición: Cada comprimido recubierto contiene fracción flavonoica purificada micronizada (diosmina 90% + hesperidina 10%) 500 mg

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Forma farmacéutica: Tableta cubierta

Indicaciones: Tratamiento sintomático de la insuficiencia venosa crónica. Proctología: hemorroides.

Contraindicaciones: Primer trimestre del embarazo, se recomienda suspender la lactancia durante el tratamiento.

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

- Ampliación de contraindicaciones, precauciones o advertencias.
- Inserto versión: Junio 2013
- Actualización de los datos de seguridad

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a las sustancias activas o a alguno de los excipientes.

Nuevas Advertencias y precauciones especiales de empleo:

La administración de este producto no imposibilita el tratamiento específico de otras enfermedades anales.

Si los síntomas no disminuyen rápidamente, debe practicarse un examen proctológico y el tratamiento debe ser revisado.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:
No se han realizado estudios de interacciones. No obstante, no se ha notificado ningún caso de interacción con otros fármacos desde la comercialización del producto.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Embarazo:
Los varios estudios experimentales en animales no han mostrado efectos teratógenos. Además, en la especie humana, no se ha descrito ningún efecto nocivo, hasta el momento.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Lactancia:
Debido a la ausencia de datos sobre el paso a la leche materna, se desaconseja la lactancia durante la duración del tratamiento.

A falta de datos sobre el paso a la leche materna, se desaconseja el tratamiento durante la lactancia.
Fertilidad:
Los estudios de toxicidad reproductiva no mostraron ningún efecto sobre la fertilidad en ratas macho y hembra

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria:

No se han realizado estudios específicos sobre los efectos de la fracción flavonoide sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, en base al perfil de seguridad global de la fracción flavonoide, Daflon no tiene o tiene una influencia insignificante sobre estas capacidades.

Reacciones adversas:
Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas y se clasifican utilizando la siguiente frecuencia.

Muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100, <1/10); poco frecuentes (≥1/1000, <1/100); raras (≥1/10000, <1/1000); muy raras (<1/10000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema nervioso:
Raras: mareos, dolor de cabeza, malestar.
Trastornos gastrointestinales:
Frecuentes: diarrea, dispepsia, náuseas, vómitos.
Poco frecuentes: colitis.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
Raras: erupción cutánea, prurito, urticaria
Frecuencia no conocida: edema aislado de la cara, labios y párpados. Excepcionalmente, edema de Quincke.

Sobredosis:
No se han descrito casos de sobredosis con Daflon

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

- **Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias.**
- **Inserto versión: Junio 2013**
- **Actualización de los datos de seguridad**

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a las sustancias activas o a alguno de los excipientes.

Nuevas Advertencias y precauciones especiales de empleo:

La administración de este producto no imposibilita el tratamiento específico de otras enfermedades anales.

Si los síntomas no disminuyen rápidamente, debe practicarse un examen proctológico y el tratamiento debe ser revisado.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:
No se han realizado estudios de interacciones. No obstante, no se ha notificado ningún caso de interacción con otros fármacos desde la comercialización del producto.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Embarazo:
Los varios estudios experimentales en animales no han mostrado efectos teratógenos. Además, en la especie humana, no se ha descrito ningún efecto nocivo, hasta el momento.

Lactancia:
Debido a la ausencia de datos sobre el paso a la leche materna, se desaconseja la lactancia durante la duración del tratamiento.

A falta de datos sobre el paso a la leche materna, se desaconseja el tratamiento durante la lactancia.
Fertilidad:
Los estudios de toxicidad reproductiva no mostraron ningún efecto sobre la fertilidad en ratas macho y hembra

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria:

No se han realizado estudios específicos sobre los efectos de la fracción flavonoide sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, en

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

base al perfil de seguridad global de la fracción flavonoide, Daflon no tiene o tiene una influencia insignificante sobre estas capacidades.

Reacciones adversas:
Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas y se clasifican utilizando la siguiente frecuencia.

Muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100, <1/10); poco frecuentes (≥1/1000, <1/100); raras (≥1/10000, <1/1000); muy raras (<1/10000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema nervioso:
Raras: mareos, dolor de cabeza, malestar.
Trastornos gastrointestinales:
Frecuentes: diarrea, dispepsia, náuseas, vómitos.
Poco frecuentes: colitis.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
Raras: erupción cutánea, prurito, urticaria
Frecuencia no conocida: edema aislado de la cara, labios y párpados. Excepcionalmente, edema de Quincke.

Sobredosis:
No se han descrito casos de sobredosis con Daflon

Adicionalmente, la Sala considera que el producto de la referencia debe ser clasificado como un producto fitoterapéutico, por lo que se recomienda realizar una sesión conjunta con la Sala Especializada de Productos Fitoterapéuticos y Suplementos Dietarios.

3.4.2. GILENYA® 0.5 mg CÁPSULA DURA

Expediente : 20032912
Radicado : 2014077397
Fecha : 2014/06/26
Interesado : Novartis de Colombia S.A

Composición: Cada cápsula dura contiene fingolimod HCL 0,56 mg equivalente a fingolimob 0.5 mg

Forma farmacéutica: Cápsula dura

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Indicaciones: Está indicado como alternativo del manejo de la esclerosis múltiple recidivante remitente.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a los excipientes.
El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación en Precauciones o advertencias
- Inserto 2014-PSB/GLC-0681-s de 15 de mayo de 2014
- Información para prescribir 2014-PSB/GLC-0681-s de 15 de mayo de 2014

Se incluye en Avertencias y Precauciones:

Antes de iniciar el tratamiento con Gilenya, es necesario disponer de un hemograma completo (realizado durante los seis meses precedentes o tras la suspensión definitiva de la terapia anterior).

En los pacientes afectados de una infección activa grave, el inicio del tratamiento con Gilenya deberá posponerse hasta que el proceso infeccioso se haya resuelto

- En Función hepática:

Antes de iniciar el tratamiento con Gilenya es necesario disponer de cifras recientes de las transaminasas y la bilirrubina (obtenidas, por ejemplo, durante los seis meses precedentes).

- En Tratamiento previo con inmunodepresores o inmunomoduladores, se actualiza el texto así:

Cuando se sustituyan otras terapias modificadoras de la enfermedad por Gilenya, deberán tenerse en consideración la semivida y el modo de acción de la nueva terapia con el fin de evitar la aparición de un efecto inmunitario aditivo y minimizar al mismo tiempo el riesgo de reactivación de la enfermedad. Antes de iniciar el tratamiento con Gilenya es necesario disponer de un hemograma completo (realizado, por ejemplo, tras la suspensión definitiva de la terapia anterior) para asegurarse de que cualquier posible efecto inmunitario de tales terapias (a saber, una citopenia) ya se haya resuelto.

Interferón ß, acetato de glatirámero o dimetilfumarato:

Generalmente, Gilenya puede iniciarse inmediatamente tras la suspensión definitiva del interferón ß, del acetato de glatirámero o del dimetilfumarato.

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Natalizumab o teriflunomida:

Debido a la larga semivida del natalizumab o de la teriflunomida, se requiere cautela al sustituir estas terapias por Gilenya debido a los potenciales efectos inmunitarios aditivos de tales fármacos. Se recomienda llevar a cabo una cuidadosa evaluación, caso por caso, para determinar en qué momento deberá iniciarse el tratamiento con Gilenya.

Normalmente es necesario que transcurran entre 2 y 3 meses para que el natalizumab se elimine tras la suspensión definitiva del tratamiento.

La teriflunomida también se elimina lentamente del plasma. Sin un procedimiento acelerado de eliminación, la depuración plasmática de la teriflunomida puede tardar entre varios meses y dos años. En la respectiva información sobre el producto se describe un procedimiento acelerado de eliminación de teriflunomida.

Alemtuzumab:
Debido a las características y a la duración de los efectos inmunodepresores del alemtuzumab que se describen en la respectiva información sobre el producto, no se recomienda iniciar un tratamiento con Gilenya tras la suspensión definitiva del alemtuzumab, a menos que el beneficio de la terapia con Gilenya para el paciente individual justifique claramente los riesgos que éste pudiese correr.

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

- Modificación en Precauciones o advertencias
- Inserto 2014-PSB/GLC-0681-s de 15 de mayo de 2014
- Información para prescribir 2014-PSB/GLC-0681-s de 15 de mayo de 2014

Se incluye en Advertencias y Precauciones:

Antes de iniciar el tratamiento con Gilenya®, es necesario disponer de un hemograma completo (realizado durante los seis meses precedentes o tras la suspensión definitiva de la terapia anterior).

En los pacientes afectados de una infección activa grave, el inicio del tratamiento con Gilenya deberá posponerse hasta que el proceso infeccioso se haya resuelto

- **En Función hepática:**

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Antes de iniciar el tratamiento con Gilenya® es necesario disponer de cifras recientes de las transaminasas y la bilirrubina (obtenidas, por ejemplo, durante los seis meses precedentes).

- **En Tratamiento previo con inmunodepresores o inmunomoduladores, se actualiza el texto así:**

Cuando se sustituyan otras terapias modificadoras de la enfermedad por Gilenya®, deberán tenerse en consideración la semivida y el modo de acción de la nueva terapia con el fin de evitar la aparición de un efecto inmunitario aditivo y minimizar al mismo tiempo el riesgo de reactivación de la enfermedad. Antes de iniciar el tratamiento con Gilenya® es necesario disponer de un hemograma completo (realizado, por ejemplo, tras la suspensión definitiva de la terapia anterior) para asegurarse de que cualquier posible efecto inmunitario de tales terapias (a saber, una citopenia) ya se haya resuelto.

Interferón ß, acetato de glatirámero o dimetilfumarato:

Generalmente, Gilenya® puede iniciarse inmediatamente tras la suspensión definitiva del interferón ß, del acetato de glatirámero o del dimetilfumarato.

Natalizumab o teriflunomida:

Debido a la larga semivida del natalizumab o de la teriflunomida, se requiere cautela al sustituir estas terapias por Gilenya® debido a los potenciales efectos inmunitarios aditivos de tales fármacos. Se recomienda llevar a cabo una cuidadosa evaluación, caso por caso, para determinar en qué momento deberá iniciarse el tratamiento con Gilenya®.

Normalmente es necesario que transcurran entre 2 y 3 meses para que el natalizumab se elimine tras la suspensión definitiva del tratamiento.

La teriflunomida también se elimina lentamente del plasma. Sin un procedimiento acelerado de eliminación, la depuración plasmática de la teriflunomida puede tardar entre varios meses y dos años. En la respectiva información sobre el producto se describe un procedimiento acelerado de eliminación de teriflunomida.

Alemtuzumab:
Debido a las características y a la duración de los efectos inmunodepresores del alemtuzumab que se describen en la respectiva información sobre el producto, no

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

se recomienda iniciar un tratamiento con Gilenya® tras la suspensión definitiva del alemtuzumab, a menos que el beneficio de la terapia con Gilenya® para el paciente individual justifique claramente los riesgos que éste pudiese correr.

3.4.3. NEURONTIN® 300 mg
NEURONTIN® 400 mg
NEURONTIN® 600 mg
NEURONTIN® 800 mg

Expediente : 20006313/20006314/19905371/19905370
Radicado : 2014080429
Fecha : 2014/07/03
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada cápsula contiene 300 y 400 mg de gabapentina
Cada tableta recubierta contiene 600 y 800 mg de gabapentina

Forma farmacéutica: Cápsula dura/Tableta Recubierta

Indicaciones: Anticonvulsivante, útil como alternativa y coadyuvante en el tratamiento de crisis parciales complejas y generalizadas refractarias a otros anticonvulsivantes. Y adyuvante en el manejo del dolor neuropatico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento.
Precauciones y advertencias:
Embarazo y lactancia. Debido a que no es eficaz en crisis de ausencia puede exacerbar estas en pacientes con epilepsias mixtas. No suspender abruptamente la administración del medicamento. Rash cutáneo con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). Trastornos neuropsiquiátricos y comportamiento e ideación suicida

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

- Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias.
- IPP basada en CDS versión 14.0 de abril 30 de 2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Nuevas Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento.

Nuevas Advertencias:

Embarazo y Lactancia. Debido a que no es eficaz en crisis de ausencia puede exacerbar estas en pacientes con epilepsias mixtas. No suspender abruptamente su administración, Rash cutáneo con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). Trastornos neuropsiquiátricos y comportamientos e ideación suicida. Puede producir somnolencia por lo tanto se debe evitar manejar vehículos y ejecutar actividades que requieran ánimo vigilante.

Nuevas Precauciones:

La interrupción abrupta de los anticonvulsivantes en los pacientes epilépticos puede precipitar un status epiléptico. El tratamiento concomitantemente con morfina, pueden causar un incremento en las concentraciones de gabapentina. Puede producir mareos y somnolencia, lo que podría incrementar la ocurrencia de lesiones accidentales (caídas).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para los productos de la referencia, así:

- Modificación en Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias.
- IPP basada en CDS versión 14.0 de abril 30 de 2014

Nuevas Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento.

Nuevas Advertencias y Precacuciones:

Embarazo y Lactancia. Debido a que no es eficaz en crisis de ausencia puede exacerbar estas en pacientes con epilepsias mixtas. No suspender abruptamente su administración, Rash cutáneo con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). Trastornos neuropsiquiátricos y comportamientos e ideación suicida. Puede producir somnolencia por lo tanto se debe evitar manejar vehículos y ejecutar actividades que requieran ánimo vigilante.

Nuevas Precauciones:

La interrupción abrupta de los anticonvulsivantes en los pacientes epilépticos

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

puede precipitar un status epiléptico. El tratamiento concomitantemente con morfina, pueden causar un incremento en las concentraciones de gabapentina. Puede producir mareos y somnolencia, lo que podría incrementar la ocurrencia de lesiones accidentales (caídas).

3.4.4. BERODUAL® HFA
BERODUAL® SOLUCIÓN PARA INHALAR
BERODUAL® SOLUCIÓN PARA INHALAR

Expediente : 19931241/54889/20045179
Radicado : 2014082228
Fecha : 2014/07/08
Interesado : Boehringer Ingelheim S. A.

Composición:

Cada pulverización contiene bromuro de ipratropio monohidrato 0,021 mg equivalente a bromuro de ipratropio anhidro 0,02000 mg, bromhidrato de fenoterol 0.05 mg

Cada 100 mL contiene fenoterol bromhidrato 50 mg, ipratropio bromuro 25 mg

Cada 100 mL contienen bromuro de ipratropio monohidrato equivalente a bromuro de ipratropio 0.025 g, bromhidrato de fenoterol 0.05 g

Forma farmacéutica: Aerosoles, solución para inhalación

Indicaciones: Berodual® es un broncodilatador para la prevención y el tratamiento de los síntomas de las enfermedades obstructivas crónicas de las vías respiratorias con limitación reversible del flujo aéreo como el asma y especialmente la bronquitis crónica, con o sin enfisema. Debe considerarse el tratamiento antiinflamatorio concomitante para los pacientes con asma bronquial y enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC) que responden a los esteroides.

Contraindicaciones: Berodual® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al bromhidrato de fenoterol, a las sustancias semejantes a la atropina o a cualquiera de los excipientes del producto. Berodual® también está contraindicado en pacientes con miocardiopatía hipertrófica obstructiva y taquiarritmia.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

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

- Modificación de Contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Inserto Versión No. 20140505
- Información para prescribir 0279-03 de 05/05/2014

Nuevas Contraindicaciones:

Berodual® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al bromhidrato de fenoterol, a las sustancias semejantes a la atropina o a cualquiera de los excipientes del producto. Berodual® también está contraindicado en pacientes con miocardiopatía hipertrófica obstructiva y taquiarritmia.

Nuevas Advertencias y precauciones:

Broncoespasmo paradojal
En el caso de producirse un broncoespasmo paradojal, debe suspenderse de inmediato el uso de Berodual® y debe utilizarse otra terapia en su reemplazo.

Efectos sistémicos
En las afecciones que se citan a continuación, Berodual® puede ser utilizado únicamente tras una cuidadosa evaluación de la relación riesgo-beneficio, en especial cuando se usan dosis más altas que las recomendadas: Diabetes mellitus insuficientemente controlada, infarto de miocardio reciente, trastornos orgánicos cardíacos o vasculares severos, hipertiroidismo, feocromocitoma, o bien obstrucción preexistente de las vías urinarias (p. ej., hiperplasia prostática u obstrucción del cuello de la vejiga). Hipopotasemia, alteraciones de la motilidad gastrointestinal, disnea.

Efectos cardiovasculares
Debe advertirse a los pacientes con una cardiopatía severa subyacente (p. ej., cardiopatía isquémica, arritmia o insuficiencia cardíaca severa) que estén recibiendo Berodual® que deben consultar a un profesional médico ante la aparición de dolor torácico u otros síntomas de empeoramiento de su cardiopatía. Debe prestarse atención a la evaluación de síntomas tales como disnea y dolor torácico, ya que su origen puede ser cardíaco o respiratorio.

Uso prolongado

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Si la obstrucción bronquial aumenta, resulta inconveniente y posiblemente riesgoso el simple aumento de los agonistas beta$_2$ como Berodual® más allá de la dosis recomendada durante períodos prolongados. En esta situación, conviene revisar el plan terapéutico de los pacientes, en particular la adecuación del tratamiento antiinflamatorio con corticosteroides inhalados, para evitar el deterioro potencialmente mortal del control de la enfermedad.

Advertencia respecto del dopaje: El uso de Berodual® puede dar lugar a resultados positivos debidos al fenoterol.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para los productos de la referencia, así:

- Modificación de Contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Inserto Versión No. 20140505
- Información para prescribir 0279-03 de 05/05/2014

Nuevas Contraindicaciones:

Berodual® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al bromhidrato de fenoterol, a las sustancias semejantes a la atropina o a cualquiera de los excipientes del producto. Berodual® también está contraindicado en pacientes con miocardiopatía hipertrófica obstructiva y taquiarritmia.

Nuevas Advertencias y precauciones:

Broncoespasmo paradojal
En el caso de producirse un broncoespasmo paradojal, debe suspenderse de inmediato el uso de Berodual® y debe utilizarse otra terapia en su reemplazo.

Efectos sistémicos
En las afecciones que se citan a continuación, Berodual® puede ser utilizado únicamente tras una cuidadosa evaluación de la relación riesgo-beneficio, en especial cuando se usan dosis más altas que las recomendadas: Diabetes mellitus insuficientemente controlada, infarto de miocardio reciente, trastornos orgánicos cardíacos o vasculares severos, hipertiroidismo, feocromocitoma, o bien obstrucción preexistente de las vías urinarias (p. ej., hiperplasia prostática u obstrucción del cuello de la vejiga). Hipopotasemia, alteraciones de la motilidad gastrointestinal, disnea.

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Efectos cardiovasculares
Debe advertirse a los pacientes con una cardiopatía severa subyacente (p. ej., cardiopatía isquémica, arritmia o insuficiencia cardíaca severa) que estén recibiendo Berodual® que deben consultar a un profesional médico ante la aparición de dolor torácico u otros síntomas de empeoramiento de su cardiopatía. Debe prestarse atención a la evaluación de síntomas tales como disnea y dolor torácico, ya que su origen puede ser cardíaco o respiratorio.

Uso prolongado
Si la obstrucción bronquial aumenta, resulta inconveniente y posiblemente riesgoso el simple aumento de los agonistas beta$_2$ como Berodual® más allá de la dosis recomendada durante períodos prolongados. En esta situación, conviene revisar el plan terapéutico de los pacientes, en particular la adecuación del tratamiento antiinflamatorio con corticosteroides inhalados, para evitar el deterioro potencialmente mortal del control de la enfermedad.

Advertencia respecto del dopaje: El uso de Berodual® puede dar lugar a resultados positivos debidos al fenoterol.

3.4.5. **SPRYCEL® 20 mg TABLETA RECUBIERTA**
SPRYCEL® 50 mg TABLETA RECUBIERTA
SPRYCEL® 70 mg TABLETA RECUBIERTA
SPRYCEL® 80 mgTABLETA RECUBIERTA
SPRYCEL® 100 mg TABLETA RECUBIERTA
SPRYCEL® 140 mg TABLETA RECUBIERTA

Expediente : 19980919/19980918/19980917/20028776/20002502/20034231
Radicado : 2014083687 / 2014083690 / 2014083691 / 2014083692 / 2014083693 / 2014083694
Fecha : 2014/07/10
Interesado : Bristol Myers Squibb de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene dasatinib 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg, 140 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

- Sprycel® 20 mg tableta recubierta, Sprycel® 50 mg tableta recubierta, Sprycel® 70 mg tableta recubierta:

Tratamiento de adultos con leucemia mieloide crónica con resistencia o intolerancia a terapia previa, incluido imatinib. Tratamiento de adultos con leucemia linfoblástica aguda de cromosoma filadelfia positivo con resistencia o intolerancia a terapia previa.

Tratamiento en adultos con leucemia mieloide crónica (LCM) en fase crónica recientemente diagnosticada.

- Sprycel® 80 mg tableta recubierta

Sprycel está indicado para el tratamiento de adultos con:
Leucemia mieloide crónica (LMC) con cromosoma philadelphia positivo (ph+) en fase crónica de diagnóstico reciente. La eficacia de sprycel se basa en los índices de respuesta citogenética y respuesta molecular mayor.o lmc ph+ en fase crónica, acelerada, o mieloblástica o linfoblástica con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido imatinib.o leucemia linfoblástica aguda con cromosoma philadelfia positivo (lla ph+) con resistencia o intolerancia a tratamiento previo.

- Sprycel® 100 mg tableta recubierta, Spryce® 140 mg tableta recubierta

Está indicado para el tratamiento de adultos con:
. Leucemia mieloide crónica (lmc) con cromosoma philadelphia positivo (ph+) en fase crónica de diagnóstico reciente.
. lmc ph+ en fase crónica, acelerada, o mieloblástica o linfoblástica con resistencia o intolerancia a tratamiento previo, incluido imatinib.
. Leucemia linfoblástica aguda con cromosoma philadelfia positivo (lla ph+) con resistencia o intolerancia a tratamiento previo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al dasatinib o cualquiera de los componentes del producto.

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

- Modificación en Contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Inserto, IPP e Información para el paciente versión de Abril de 2014.

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Nuevas Contraindicaciones: Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a dasatinib o cualquiera de los componentes de Sprycel.

Nuevas Advertencias y Precauciones: Mielosupresión, eventos relacionados con sangrado o retención de líquido, prolongación del intervalo QT, insuficiencia cardiaca congestiva, disfunción ventricular izquierda o infarto de miocardio, hipertensión arterial pulmonar y uso en embarazo.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para los productos de la referencia, así:

- Modificación en Contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Inserto, IPP e Información para el paciente versión de Abril de 2014.

Nuevas Contraindicaciones: Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a dasatinib o cualquiera de los componentes de Sprycel®.

Nuevas Advertencias y Precauciones: Mielosupresión, eventos relacionados con sangrado o retención de líquido, prolongación del intervalo QT, insuficiencia cardiaca congestiva, disfunción ventricular izquierda o infarto de miocardio, hipertensión arterial pulmonar y uso en embarazo.

3.4.6. NUVARING® ANILLO VAGINAL

Expediente : 19987333
Radicado : 2014078788
Fecha : 2014/07/01
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S

Composición: Cada anillo contiene etonogestrel 11,7 mg, etinilestradiol 2,7 mg

Forma farmacéutica: Anillo vaginal

Indicaciones: Anticonceptivo

Contraindicaciones: Presencia o antecedentes de trombosis venosa, con o sin embolismo pulmonar. Presencia o antecedentes de trombosis arterial (por ejemplo

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

accidente cerebrovascular, infarto del miocardio) o pródromos de una trombosis (por ejemplo angina de pecho o ataque isquémico transitorio). Predisposición conocida de trombosis venosa o arterial, con o sin afectación hereditaria como por ejemplo resistencia a la proteína c activada (APC), deficiencia de antitrombina - III, deficiencia de proteína c, deficiencia de proteína s, hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolipidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lupico).

Historia de migraña con síntomas neurológicos focales. Diabetes mellitus con compromiso vascular. La presencia de un factor de riesgo severo, o de múltiples factores de riesgo para trombosis venosa o arterial, pancreatitis o antecedentes de la misma si está asociada con hipertrigliceridemia severa. Presencia o antecedentes de enfermedad hepática severa en la medida que los valores de la función hepática no se hayan normalizado. Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos). Conocimiento o sospecha de malignidades de los órganos genitales o mamas, influenciadas por los esteroides sexuales. Sangrado vaginal no diagnosticado
Conocimiento o sospecha de embarazo. Lactancia
Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los componentes.

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

- Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias.
- Inserto versión 042014
- Información para prescribir versión 042014

Nuevas Contraindicaciones, precauciones o advertencias:

- Presencia o antecedentes de trombosis con o sin embolismo pulmonar.
- Presencia o antecedentes de trombosis arterial (por ejemplo accidente cerebrovascular, infarto del miocardio) o pródromos de una trombosis (por ejemplo angina de pecho o ataque isquémico transitorio).
- Predisposición conocida de trombosis venosa o arterial, con o sin afectación hereditaria como por ejemplo resistencia a la proteína c activada (APC), deficiencia de antitrombina -III, deficiencia de proteína c, deficiencia de proteína s, hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolipidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico).
- Cirugía mayor con inmovilización prolongada
- Historia de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Diabetes mellitus con compromiso vascular.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

- La presencia de un factor de riesgo severo, o de múltiples factores de riesgo para trombosis venosa o arterial,
- Pancreatitis o antecedentes de la misma si está asociada con hipertrigliceridemia severa.
- Presencia o antecedentes de enfermedad hepática severa en la medida que los valores de la función hepática no se hayan normalizado.
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Conocimiento o sospecha de malignidades de los órganos genitales o mamas, influenciadas por los esteroides sexuales.
- Sangrado vaginal no diagnosticado
- Conocimiento o sospecha de embarazo. Lactancia
- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los componentes.

Nuevas Precacuciones y Advertencias:

Adminístrese con precaución en pacientes con hipertensión, ictericia y/o prurito relacionado con colestasis enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, cloasma, enfermedad renal, cálculos biliares, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico urémico, corea de Sydenham, pérdida de audición relacionada con otosclerosis, angioedema, diabetes, epilepsia. Puede ocurrir inserción incorrecta o pérdida del anillo en pacientes con: prolapso uterino, cistocele y/o rectocele, constipación severa o crónica.

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

- Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias.
- Inserto versión 042014
- Información para prescribir versión 042014

Nuevas Contraindicaciones, precauciones o advertencias:

- **Presencia o antecedentes de trombosis con o sin embolismo pulmonar.**
- **Presencia o antecedentes de trombosis arterial (por ejemplo accidente cerebrovascular, infarto del miocardio) o pródromos de una trombosis (por ejemplo angina de pecho o ataque isquémico transitorio).**
- **Predisposición conocida de trombosis venosa o arterial, con o sin afectación hereditaria como por ejemplo resistencia a la proteína C activada (APC), deficiencia de antitrombina -III, deficiencia de proteína C, deficiencia de**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

proteína s, hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolipidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico).

- **Cirugía mayor con inmovilización prolongada**
- **Historia de migraña con síntomas neurológicos focales.**
- **Diabetes mellitus con compromiso vascular.**
- **La presencia de un factor de riesgo severo, o de múltiples factores de riesgo para trombosis venosa o arterial,**
- **Pancreatitis o antecedentes de la misma si está asociada con hipertrigliceridemia severa.**
- **Presencia o antecedentes de enfermedad hepática severa en la medida que los valores de la función hepática no se hayan normalizado.**
- **Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).**
- **Conocimiento o sospecha de malignidades de los órganos genitales o mamas, influenciadas por los esteroides sexuales.**
- **Sangrado vaginal no diagnosticado**
- **Conocimiento o sospecha de embarazo. Lactancia**
- **Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los componentes.**

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Adminístrese con precaución en pacientes con hipertensión, ictericia y/o prurito relacionado con colestasis enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, cloasma, enfermedad renal, cálculos biliares, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico urémico, corea de Sydenham, pérdida de audición relacionada con otosclerosis, angioedema, diabetes, epilepsia. Puede ocurrir inserción incorrecta o pérdida del anillo en pacientes con: prolapso uterino, cistocele y/o rectocele, constipación severa o crónica.

3.4.7. CIRCLET® ANILLO VAGINAL

Expediente : 20055021
Radicado : 2014078785
Fecha : 2014/07/01
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S

Composición: Cada anillo vaginal contiene etonogestrel 11,7 mg, etinilestradiol 2,7 mg

Forma farmacéutica: Anillo vaginal

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Indicaciones: Anticonceptivo.

Contraindicaciones: Presencia o antecedentes de trombosis venosa, con o sin embolismo pulmonar.
-Presencia o antecedentes de trombosis arterial (por ejemplo accidente cerebrovascular, infarto del miocardio) o pródromos de una trombosis (por ejemplo angina de pecho o ataque isquémico transitorio).
-Predisposición conocida de trombosis venosa o arterial, con o sin afectación hereditaria como por ejemplo resistencia a la proteína c activada (PCA), deficiencia de antitrombina -iii, deficiencia de proteína c, deficiencia de proteína s, hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolipidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lupico).
-Historia de migraña con síntomas neurológicos focales.
-Diabetes mellitus con compromiso vascular.
-La presencia de un factor de riesgo severo, o de múltiples factores de riesgo para trombosis venosa o arterial.
-Pancreatitis o antecedentes de la misma si está asociada con hipertrigliceridemia severa.
-Presencia o antecedentes de enfermedad hepática severa en la medida que los valores de la función hepática no se hayan normalizado.
-Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
-Conocimiento o sospecha de malignidades de los órganos genitales o mamas, influenciadas por los esteroides sexuales
-Sangrado vaginal no diagnosticado
-Conocimiento o sospecha de embarazo. Lactancia
-Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los componentes.

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

- Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias
-Inserto versión 04-2014
-Información para prescribir 04-2014

Nuevas Contraindicaciones, precauciones o advertencias:

- Presencia o antecedentes de trombosis con o sin embolismo pulmonar.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

- Presencia o antecedentes de trombosis arterial (por ejemplo accidente cerebrovascular, infarto del miocardio) o pródromos de una trombosis (por ejemplo angina de pecho o ataque isquémico transitorio).
- Predisposición conocida de trombosis venosa o arterial, con o sin afectación hereditaria como por ejemplo resistencia a la proteína c activada (APC), deficiencia de antitrombina -III, deficiencia de proteína c, deficiencia de proteína s, hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolipidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico).
- Cirugía mayor con inmovilización prolongada
- Historia de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Diabetes mellitus con compromiso vascular.
- La presencia de un factor de riesgo severo, o de múltiples factores de riesgo para trombosis venosa o arterial,
- Pancreatitis o antecedentes de la misma si está asociada con hipertrigliceridemia severa.
- Presencia o antecedentes de enfermedad hepática severa en la medida que los valores de la función hepática no se hayan normalizado.
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Conocimiento o sospecha de malignidades de los órganos genitales o mamas, influenciadas por los esteroides sexuales.
- Sangrado vaginal no diagnosticado
- Conocimiento o sospecha de embarazo. Lactancia
- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los componentes.

Advertencias: Adminístrese con precaución en pacientes con hipertensión, ictericia y/o prurito relacionado con colestasis enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, cloasma, enfermedad renal, cálculos biliares, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico urémico, corea de Sydenham, pérdida de audición relacionada con otosclerosis, angioedema, diabetes, epilepsia. Puede ocurrir inserción incorrecta o pérdida del anillo en pacientes con: prolapso uterino, cistocele y/o rectocele, constipación severa o crónica.

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

- Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias
- Inserto versión 04-2014
- Información para prescribir 04-2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Nuevas Contraindicaciones, precauciones o advertencias:

- **Presencia o antecedentes de trombosis con o sin embolismo pulmonar.**
- **Presencia o antecedentes de trombosis arterial (por ejemplo accidente cerebrovascular, infarto del miocardio) o pródromos de una trombosis (por ejemplo angina de pecho o ataque isquémico transitorio).**
- **Predisposición conocida de trombosis venosa o arterial, con o sin afectación hereditaria como por ejemplo resistencia a la proteína C activada (APC), deficiencia de antitrombina -III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteínas, hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolipidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico).**
- **<u>Cirugía mayor con inmovilización prolongada</u>**
- **Historia de migraña con síntomas neurológicos focales.**
- **Diabetes mellitus con compromiso vascular.**
- **La presencia de un factor de riesgo severo, o de múltiples factores de riesgo para trombosis venosa o arterial.**
- **Pancreatitis o antecedentes de la misma si está asociada con hipertrigliceridemia severa.**
- **Presencia o antecedentes de enfermedad hepática severa en la medida que los valores de la función hepática no se hayan normalizado.**
- **Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).**
- **Conocimiento o sospecha de malignidades de los órganos genitales o mamas, influenciadas por los esteroides sexuales.**
- **Sangrado vaginal no diagnosticado**
- **Conocimiento o sospecha de embarazo. Lactancia**
- **Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los componentes.**

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Adminístrese con precaución en pacientes con hipertensión, ictericia y/o prurito relacionado con colestasis enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, cloasma, enfermedad renal, cálculos biliares, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico urémico, corea de Sydenham, pérdida de audición relacionada con otosclerosis, angioedema, diabetes, epilepsia. Puede ocurrir inserción incorrecta o pérdida del anillo en pacientes con: prolapso uterino, cistocele y/o rectocele, constipación severa o crónica.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

3.4.8. VIMPAT® 10 mg/mL SOLUCIÓN ORAL

Expediente : 20036706
Radicado : 2014083938
Fecha : 2014/07/11
Interesado : Laboratorios Biopas S.A

Composición: Cada 100 mL contiene lacosamida 1000 mg

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones: Lacosamida esta indicada como una terapia adyuvante para el tratamiento de crisis convulsivantes de aparición parcial con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia de 16 años o mayores. La solución para infusión de lacosamida es una alternativa para los pacientes cuando la administración oral no es viable temporalmente

Contraindicaciones: Reacciones de hipersensibilidad a la lacosamida o a cualquiera de los excipientes. Pacientes con alteraciones auriculoventriculares (segundo o tercer grado de bloqueo AV).

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

- Actualización datos de seguridad.
- Inserto Rev. Junio 2014
- Información para prescribir Texto Revisado Junio 2014

Nuevos datos de seguridad:

Interacción con otros medicamentos:

Lacosamida debe emplearse con precaución en pacientes que están recibiendo tratamiento con otros medicamentos que se saben están asociados con prolongación del PR (por ejemplo, carbamazepina, lamotrigina, pregabalina) y en pacientes tratados con medicamentos antiarrítmicos clase I. Sin embargo, un análisis de subgrupo no identificó un incremento en la magnitud de la prolongación de PR en pacientes con administración concomitante de carbamazepina o lamotrigina en estudios clínicos.

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Datos *in vitro*: En general los datos sugieren que lacosamida tiene un bajo potencial de interacción. Los estudios de metabolismo *in vitro* indican que lacosamida no induce la actividad enzimática de medicamentos que son metabolizados por el citocromo P450 y las isoformas CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19 y 3A4. Lacosamida no inhibió al CYP 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4/5 a las concentraciones plasmáticas observadas en los estudios clínicos.

Los datos *in vitro* sugieren que lacosamida tiene potencial de inhibir al CYP2C19 a concentraciones terapéuticas. Lacosamida no fue un substrato o un inhibidor para la glicoproteína P.

Datos *in vivo:*
Los datos clínicos indican que la lacosamida no inhibe ni induce el CYP2C19 y 3A4. Además, un estudio de interacción con omeprazol (inhibidor CYP2C19) no mostró ningún cambio clínicamente relevante en las concentraciones de lacosamida en plasma ni un efecto inhibitorio en la farmacocinética del omeprazol.

Medicamentos antiepilépticos: En los estudios clínicos de interacción, lacosamida (400 mg/día) no afectó en forma significativa las concentraciones plasmáticas de carbamazepina (400 mg/día) ni de ácido valproico (600 mg/día). Las concentraciones plasmáticas de lacosamida tampoco se vieron afectadas por carbamazepina ni por ácido valproico.

En los estudios clínicos controlados con placebo, en pacientes con crisis parciales mostraron que las concentraciones plasmáticas en estado estable de levetiracetam, carbamazepina, epóxido de carbamazepina, lamotrigina, topiramato, derivado monohidroxi (MHD) de oxcarbazepina, fenitoína, ácido valproico, fenobarbital, gabapentina, clonazepam y zonisamida no se vieron afectadas por la ingesta concomitante de lacosamida a ninguna dosis.

Un análisis de farmacocinética de la población estimó que el tratamiento concomitante con otros fármacos antiepilépticos conocidos como inductores de enzimas (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, a diferentes dosis) disminuyó en general la exposición sistémica de lacosamida en cerca del 25%.

Anticonceptivos orales: En un estudio clínico de interacción no hubo una interacción clínicamente significativa entre lacosamida (400 mg/día) y los anticonceptivos orales con etinilestradiol (0.03 mg) y levonorgestrel (0.15 mg). Las concentraciones de progesterona no se vieron afectadas cuando se coadministró este medicamento.

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Otros: Los estudios clínicos de interacción mostraron que lacosamida (400 mg/día) no tuvo efecto sobre la farmacocinética de digoxina (0.5 mg una vez al día). No existe interacción clínicamente relevante entre lacosamida (400 mg/día) y metformina (500 mg tres veces al día).
Omeprazol (40 mg una vez al día) incrementó el ABC de lacosamida en un 19% (300 mg, una sola dosis) y dentro del intervalo de bioequivalencia aceptado. Por lo tanto, este efecto no se considera clínicamente significativo. Lacosamida (600 mg/día) no afectó la farmacocinética de una dosis única de omeprazol (40 mg).
La co-administración de warfarina con lacosamida no provoca un cambio clínicamente relevante en los efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos de la warfarina.

Eventos Adversos

Estudios Clínicos

- Panorama General:

Con base en el análisis del conjunto de datos de los estudios clínicos controlados con placebo en 1,308 pacientes con crisis parciales, un total de 61.9% de los pacientes aleatorizados a lacosamida y un 35.2% de los pacientes aleatorizados a placebo reportaron por lo menos 1 reacción adversa.

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas en los pacientes tratados con lacosamida fueron mareo, cefalea, náusea y diplopía. Estas por lo general se presentaron con una intensidad de leve a moderada. Algunas de ellas estaban relacionadas con la dosis administrada y mejoraron al reducir la dosis. La incidencia y severidad de las reacciones adversas relacionadas al SNC y al tracto gastrointestinal generalmente disminuyeron con el tiempo.

Dentro de todos los estudios controlados, la tasa de descontinuación debido a reacciones adversas fue del 12.2% para los pacientes aleatorizados a lacosamida y del 1.6% para los pacientes aleatorizados a placebo. La reacción adversa más común que resultó en descontinuación del tratamiento con lacosamida fue el mareo.

- Listado de Eventos Adversos:

La lista que se muestra a continuación muestra las frecuencias de reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas, las cuales han sido reportadas en los estudios clínicos. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy común (≥ 1/10), común

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

(≥ 1/100 a <1/10), poco común (≥ 1/1.000 a < 1/100). Dentro de cada uno de los grupos de frecuencia, los efectos no deseables se presentan en orden decreciente de seriedad.

Trastornos psiquiátricos.
Común: depresión, estado de confusión, insomnio.
Trastornos del sistema nervioso.
Muy común: mareo, cefalea.
Común: trastornos cognitivos, nistagmo, trastornos del balance, coordinación anormal, trastornos de la memoria, temblor, somnolencia, disartria, trastornos de la atención, hipoestesia, paraestesia.

Trastornos oftalmológicos
Muy común: diplopía.
Común: visión borrosa.

Trastornos del Oído y el laberinto
Común: vértigo, tinnitus.

Trastornos del Tracto Gastrointestinal
Muy Común: náusea
Común: vómito, constipación, flatulencia, dispepsia, boca seca, diarrea.

Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo
Común: prurito.

Trastornos de los tejidos músculo esquelético y conectivo
Común: espasmos musculares

Trastornos Generales y condiciones del sitio de administración
Común: alteraciones de la marcha, astenia, fatiga, irritabilidad, sensación de borrachera.

Lesiones, envenenamiento y complicaciones de los procedimientos
Común: caídas, laceraciones en la piel, contusión.

- Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

El uso de lacosamida está asociado con incrementos en el intervalo PR relacionados con las dosis. Pueden presentarse reacciones adversas asociadas a la prolongación del intervalo PR (por ejemplo, bloqueo aurículo ventricular, síncope, bradicardia). En los

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

pacientes con epilepsia la incidencia de la tasa de bloqueo AV de primer grado es poco común, 0.7%, 0%, 0.5% y 0% para VIMPAT® 200 mg, 400 mg, 600 mg o placebo respectivamente. No se observó bloqueo AV de segundo grado o mayor en pacientes epilépticos tratados con lacosamida.

La tasa de incidencia de síncope es poco común y no difiere entre pacientes con epilepsia tratados con lacosamida (0.1%) y pacientes epilépticos tratados con placebo (0.3%).
En los estudios clínicos a corto plazo de lacosamida en pacientes con epilepsia, no se presentaron casos de fibrilación arterial o flutter; sin embargo, ambos han sido reportados en los ensayos de epilepsia de etiqueta abierta.

En ensayos controlados con lacosamida en pacientes adultos con crisis convulsivas de inicio parcial que estaban tomando de 1 a 3 medicamentos antiepilépticos concomitantes se han observado anormalidades en las pruebas de función hepática. En el 0.7% (7/935) de los pacientes tratados con lacosamida y en el 0% (0/356) de los pacientes tratados con placebo se observaron elevaciones de ALT a ≥ 3x ULN.
Administración de la dosis de carga
La incidencia de reacciones adversas en el SNC, tales como mareo, puede ser mayor después de una dosis de carga.

Experiencia post-comercialización:

Además de las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos y mencionadas anteriormente, las siguientes reacciones adversas han sido reportadas en la experiencia post-comercialización. Los datos son insuficientes para respaldar un estimado de su incidencia en la población que va a ser tratada.

- Trastornos del sistema linfático y circulatorio

Agranulocitosis,

- Trastornos del sistema inmune

Reacciones de hipersensibilidad al medicamento
En pacientes tratados con algunos agentes antiepilépticos se han reportado reacciones de hipersensibilidad en múltiples órganos (también conocidas como reacción al medicamento con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos, DRESS, por sus siglas en inglés). Estas reacciones son de expresión variable pero normalmente se presentan con fiebre y rash y se pueden asociar con el compromiso de diferentes órganos y sistemas. Raramente se han reportado casos potenciales con lacosamida y si se sospecha de hipersensibilidad multiorgánica, debe descontinuarse el uso de lacosamida.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

- Trastornos psiquiátricos

Intentos de suicidio, pensamientos suicidas, trastornos psicóticos, alucinación, agresión, agitación, insomnio, estado eufórico

- Trastornos cardiacos

Bloqueo auriculoventricular, flutter auricular, fibrilación auricular, bradicardia,

- Trastornos hepatobiliares

Pruebas de función hepática anormales

- Trastornos de piel y tejido subcutáneo.

Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, urticaria, rash.

Sobredosis:

- Síntomas

En estudios clínicos

Los tipos de eventos adversos padecidos por los pacientes expuestos a dosis supra-terapéuticas no fueron diferentes clínicamente a aquellos de los pacientes a quienes se administró la dosis recomendada de lacosamida.

Después de la administración de dosis de 1200 mg/día, se observaron síntomas relacionados al sistema nervioso central (mareo) y al sistema gastrointestinal (nausea), los cuales se ha visto se resuelven con el ajuste de las dosis.

La sobre dosis más alta que se ha reportado de 12000 mg tomados en forma conjunta con dosis toxicas de otros múltiples medicamentos antiepilépticos. El sujeto en forma inicial cayó en estado comatoso con bloqueo AV y después se recuperó totalmente sin presentar secuelas permanentes.

En la experiencia post-comercialización

Se han reportado trastornos de la conducción cardiaca y paro cardiaco fatal posteriores a una sobredosis aguda de 7000 mg de lacosamida con factores de riesgo cardiovascular.

- Manejo de la sobredosis

No existe ningún antídoto específico para la sobredosis de lacosamida. El tratamiento para la sobredosis de lacosamida debe incluir medidas generales de soporte, las cuales

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

pueden incluir hemodiálisis de ser necesario

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

- Actualización datos de seguridad.
- Inserto Rev. Junio 2014
- Información para prescribir Texto Revisado Junio 2014

Nuevos datos de seguridad:

Interacción con otros medicamentos:

Lacosamida debe emplearse con precaución en pacientes que están recibiendo tratamiento con otros medicamentos que se saben están asociados con prolongación del PR (por ejemplo, carbamazepina, lamotrigina, pregabalina) y en pacientes tratados con medicamentos antiarrítmicos clase I. Sin embargo, un análisis de subgrupo no identificó un incremento en la magnitud de la prolongación de PR en pacientes con administración concomitante de carbamazepina o lamotrigina en estudios clínicos.

Datos *in vitro*: En general los datos sugieren que lacosamida tiene un bajo potencial de interacción. Los estudios de metabolismo *in vitro* indican que lacosamida no induce la actividad enzimática de medicamentos que son metabolizados por el citocromo P450 y las isoformas CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19 y 3A4. Lacosamida no inhibió al CYP 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4/5 a las concentraciones plasmáticas observadas en los estudios clínicos.

Los datos *in vitro* sugieren que lacosamida tiene potencial de inhibir al CYP2C19 a concentraciones terapéuticas. Lacosamida no fue un substrato o un inhibidor para la glicoproteína P.

Datos *in vivo:*
Los datos clínicos indican que la lacosamida no inhibe ni induce el CYP2C19 y 3A4. Además, un estudio de interacción con omeprazol (inhibidor CYP2C19) no mostró ningún cambio clínicamente relevante en las concentraciones de lacosamida en plasma ni un efecto inhibitorio en la farmacocinética del omeprazol.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1
SC 7341 - 1
CO-SC-7341-1

Medicamentos antiepilépticos: En los estudios clínicos de interacción, lacosamida (400 mg/día) no afectó en forma significativa las concentraciones plasmáticas de carbamazepina (400 mg/día) ni de ácido valproico (600 mg/día). Las concentraciones plasmáticas de lacosamida tampoco se vieron afectadas por carbamazepina ni por ácido valproico.

En los estudios clínicos controlados con placebo, en pacientes con crisis parciales mostraron que las concentraciones plasmáticas en estado estable de levetiracetam, carbamazepina, epóxido de carbamazepina, lamotrigina, topiramato, derivado monohidroxi (MHD) de oxcarbazepina, fenitoína, ácido valproico, fenobarbital, gabapentina, clonazepam y zonisamida no se vieron afectadas por la ingesta concomitante de lacosamida a ninguna dosis.

Un análisis de farmacocinética de la población estimó que el tratamiento concomitante con otros fármacos antiepilépticos conocidos como inductores de enzimas (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, a diferentes dosis) disminuyó en general la exposición sistémica de lacosamida en cerca del 25%.

Anticonceptivos orales: En un estudio clínico de interacción no hubo una interacción clínicamente significativa entre lacosamida (400 mg/día) y los anticonceptivos orales con etinilestradiol (0.03 mg) y levonorgestrel (0.15 mg). Las concentraciones de progesterona no se vieron afectadas cuando se coadministró este medicamento.

Otros: Los estudios clínicos de interacción mostraron que lacosamida (400 mg/día) no tuvo efecto sobre la farmacocinética de digoxina (0.5 mg una vez al día). No existe interacción clínicamente relevante entre lacosamida (400 mg/día) y metformina (500 mg tres veces al día).
Omeprazol (40 mg una vez al día) incrementó el ABC de lacosamida en un 19% (300 mg, una sola dosis) y dentro del intervalo de bioequivalencia aceptado. Por lo tanto, este efecto no se considera clínicamente significativo. Lacosamida (600 mg/día) no afectó la farmacocinética de una dosis única de omeprazol (40 mg).
La co-administración de warfarina con lacosamida no provoca un cambio clínicamente relevante en los efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos de la warfarina.

Eventos Adversos

Estudios Clínicos

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

- **Panorama General:**

Con base en el análisis del conjunto de datos de los estudios clínicos controlados con placebo en 1,308 pacientes con crisis parciales, un total de 61.9% de los pacientes aleatorizados a lacosamida y un 35.2% de los pacientes aleatorizados a placebo reportaron por lo menos 1 reacción adversa.

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas en los pacientes tratados con lacosamida fueron mareo, cefalea, náusea y diplopía. Estas por lo general se presentaron con una intensidad de leve a moderada. Algunas de ellas estaban relacionadas con la dosis administrada y mejoraron al reducir la dosis. La incidencia y severidad de las reacciones adversas relacionadas al SNC y al tracto gastrointestinal generalmente disminuyeron con el tiempo.

Dentro de todos los estudios controlados, la tasa de descontinuación debido a reacciones adversas fue del 12.2% para los pacientes aleatorizados a lacosamida y del 1.6% para los pacientes aleatorizados a placebo. La reacción adversa más común que resultó en descontinuación del tratamiento con lacosamida fue el mareo.

- **Listado de Eventos Adversos:**

La lista que se muestra a continuación muestra las frecuencias de reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas, las cuales han sido reportadas en los estudios clínicos. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy común (≥ 1/10), común (≥ 1/100 a <1/10), poco común (≥ 1/1.000 a < 1/100). Dentro de cada uno de los grupos de frecuencia, los efectos no deseables se presentan en orden decreciente de seriedad.

Trastornos psiquiátricos.
Común: depresión, estado de confusión, insomnio.
Trastornos del sistema nervioso.
Muy común: mareo, cefalea.
Común: trastornos cognitivos, nistagmo, trastornos del balance, coordinación anormal, trastornos de la memoria, temblor, somnolencia, disartria, trastornos de la atención, hipoestesia, paraestesia.

Trastornos oftalmológicos
Muy común: diplopía.
Común: visión borrosa.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Trastornos del Oído y el laberinto
Común: vértigo, tinnitus.

Trastornos del Tracto Gastrointestinal
Muy Común: náusea
Común: vómito, constipación, flatulencia, dispepsia, boca seca, diarrea.

Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo
Común: prurito.

Trastornos de los tejidos músculo esquelético y conectivo
Común: espasmos musculares

Trastornos Generales y condiciones del sitio de administración
Común: alteraciones de la marcha, astenia, fatiga, irritabilidad, sensación de borrachera.

Lesiones, envenenamiento y complicaciones de los procedimientos
Común: caídas, laceraciones en la piel, contusión.

- **Descripción de las reacciones adversas seleccionadas**

El uso de lacosamida está asociado con incrementos en el intervalo PR relacionados con las dosis. Pueden presentarse reacciones adversas asociadas a la prolongación del intervalo PR (por ejemplo, bloqueo aurículo ventricular, síncope, bradicardia). En los pacientes con epilepsia la incidencia de la tasa de bloqueo AV de primer grado es poco común, 0.7%, 0%, 0.5% y 0% para VIMPAT® 200 mg, 400 mg, 600 mg o placebo respectivamente. No se observó bloqueo AV de segundo grado o mayor en pacientes epilépticos tratados con lacosamida.

La tasa de incidencia de síncope es poco común y no difiere entre pacientes con epilepsia tratados con lacosamida (0.1%) y pacientes epilépticos tratados con placebo (0.3%).
En los estudios clínicos a corto plazo de lacosamida en pacientes con epilepsia, no se presentaron casos de fibrilación arterial o flutter; sin embargo, ambos han sido reportados en los ensayos de epilepsia de etiqueta abierta.

En ensayos controlados con lacosamida en pacientes adultos con crisis convulsivas de inicio parcial que estaban tomando de 1 a 3 medicamentos

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

antiepilépticos concomitantes se han observado anormalidades en las pruebas de función hepática. En el 0.7% (7/935) de los pacientes tratados con lacosamida y en el 0% (0/356) de los pacientes tratados con placebo se observaron elevaciones de ALT a ≥ 3x ULN.
Administración de la dosis de carga
La incidencia de reacciones adversas en el SNC, tales como mareo, puede ser mayor después de una dosis de carga.

Experiencia post-comercialización:

Además de las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos y mencionadas anteriormente, las siguientes reacciones adversas han sido reportadas en la experiencia post-comercialización. Los datos son insuficientes para respaldar un estimado de su incidencia en la población que va a ser tratada.

- **Trastornos del sistema linfático y circulatorio**

Agranulocitosis.

- **Trastornos del sistema inmune**

Reacciones de hipersensibilidad al medicamento
En pacientes tratados con algunos agentes antiepilépticos se han reportado reacciones de hipersensibilidad en múltiples órganos (también conocidas como reacción al medicamento con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos, DRESS, por sus siglas en inglés).
Estas reacciones son de expresión variable pero normalmente se presentan con fiebre y rash y se pueden asociar con el compromiso de diferentes órganos y sistemas. Raramente se han reportado casos potenciales con lacosamida y si se sospecha de hipersensibilidad multiorgánica, debe descontinuarse el uso de lacosamida.

- **Trastornos psiquiátricos**

Intentos de suicidio, pensamientos suicidas, trastornos psicóticos, alucinación, agresión, agitación, insomnio, estado eufórico

- **Trastornos cardiacos**

Bloqueo auriculoventricular, flutter auricular, fibrilación auricular, bradicardia,

- **Trastornos hepatobiliares**

Pruebas de función hepática anormales

- **Trastornos de piel y tejido subcutáneo.**

Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, urticaria, rash.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Sobredosis:

- **Síntomas**

En estudios clínicos

Los tipos de eventos adversos padecidos por los pacientes expuestos a dosis supra-terapéuticas no fueron diferentes clínicamente a aquellos de los pacientes a quienes se administró la dosis recomendada de lacosamida.

Después de la administración de dosis de 1200 mg/día, se observaron síntomas relacionados al sistema nervioso central (mareo) y al sistema gastrointestinal (nausea), los cuales se ha visto se resuelven con el ajuste de las dosis.

La sobre dosis más alta que se ha reportado de 12000 mg tomados en forma conjunta con dosis toxicas de otros múltiples medicamentos antiepilépticos. El sujeto en forma inicial cayó en estado comatoso con bloqueo AV y después se recuperó totalmente sin presentar secuelas permanentes.

En la experiencia post-comercialización

Se han reportado trastornos de la conducción cardiaca y paro cardiaco fatal posteriores a una sobredosis aguda de 7000 mg de lacosamida con factores de riesgo cardiovascular.

- **Manejo de la sobredosis**

No existe ningún antídoto específico para la sobredosis de lacosamida. El tratamiento para la sobredosis de lacosamida debe incluir medidas generales de soporte, las cuales pueden incluir hemodiálisis de ser necesario

3.4.9. VIMPAT® SOLUCION PARA INFUSION 200 mg/20 mL

Expediente : 20010106
Radicado : 2014083936
Fecha : 2014/07/11
Interesado : Laboratorios Biopas S.A

Composición: Cada vial con 20 mL de solución inyectable contiene lacosamida 200 mg

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Terapia concomitante en el tratamiento de la crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia a partir de los 16 años.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo, a los cacahuetes, a la soja o a alguno de los excipientes. Bloqueo aurículoventricular (av) de segundo o tercer grado conocido. Embarazo, lactancia, niños menores de 16 años

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

- Actualización datos de seguridad.
- Inserto Rev. Junio 2014
- Información para prescribir Texto Revisado Junio 2014

Nuevos datos de seguridad:

Interacción con otros medicamentos:

Lacosamida debe emplearse con precaución en pacientes que están recibiendo tratamiento con otros medicamentos que se saben están asociados con prolongación del PR (por ejemplo, carbamazepina, lamotrigina, pregabalina) y en pacientes tratados con medicamentos antiarrítmicos clase I. Sin embargo, un análisis de subgrupo no identificó un incremento en la magnitud de la prolongación de PR en pacientes con administración concomitante de carbamazepina o lamotrigina en estudios clínicos.

Datos *in vitro*: En general los datos sugieren que lacosamida tiene un bajo potencial de interacción. Los estudios de metabolismo *in vitro* indican que lacosamida no induce la actividad enzimática de medicamentos que son metabolizados por el citocromo P450 y las isoformas CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19 y 3A4. Lacosamida no inhibió al CYP 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4/5 a las concentraciones plasmáticas observadas en los estudios clínicos.
Los datos *in vitro* sugieren que lacosamida tiene potencial de inhibir al CYP2C19 a concentraciones terapéuticas. Lacosamida no fue un substrato o un inhibidor para la glicoproteína P.

Datos *in vivo*

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Los datos clínicos indican que la lacosamida no inhibe ni induce el CYP2C19 y 3A4. Además, un estudio de interacción con omeprazol (inhibidor CYP2C19) no mostró ningún cambio clínicamente relevante en las concentraciones de lacosamida en plasma ni un efecto inhibitorio en la farmacocinética del omeprazol.

Medicamentos antiepilépticos: En los estudios clínicos de interacción, lacosamida (400 mg/día) no afectó en forma significativa las concentraciones plasmáticas de carbamazepina (400 mg/día) ni de ácido valproico (600 mg/día). Las concentraciones plasmáticas de lacosamida tampoco se vieron afectadas por carbamazepina ni por ácido valproico.

En los estudios clínicos controlados con placebo, en pacientes con crisis parciales mostraron que las concentraciones plasmáticas en estado estable de levetiracetam, carbamazepina, epóxido de carbamazepina, lamotrigina, topiramato, derivado monohidroxi (MHD) de oxcarbazepina, fenitoína, ácido valproico, fenobarbital, gabapentina, clonazepam y zonisamida no se vieron afectadas por la ingesta concomitante de lacosamida a ninguna dosis.

Un análisis de farmacocinética de la población estimó que el tratamiento concomitante con otros fármacos antiepilépticos conocidos como inductores de enzimas (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, a diferentes dosis) disminuyó en general la exposición sistémica de lacosamida en cerca del 25%.

Anticonceptivos orales: En un estudio clínico de interacción no hubo una interacción clínicamente significativa entre lacosamida (400 mg/día) y los anticonceptivos orales con etinilestradiol (0.03 mg) y levonorgestrel (0.15 mg). Las concentraciones de progesterona no se vieron afectadas cuando se coadministró este medicamento.

Otros: Los estudios clínicos de interacción mostraron que lacosamida (400 mg/día) no tuvo efecto sobre la farmacocinética de digoxina (0.5 mg una vez al día). No existe interacción clínicamente relevante entre lacosamida (400 mg/día) y metformina (500 mg tres veces al día).
Omeprazol (40 mg una vez al día) incrementó el ABC de lacosamida en un 19% (300 mg, una sola dosis) y dentro del intervalo de bioequivalencia aceptado. Por lo tanto, este efecto no se considera clínicamente significativo. Lacosamida (600 mg/día) no afectó la farmacocinética de una dosis única de omeprazol (40 mg).
La co-administración de warfarina con lacosamida no provoca un cambio clínicamente relevante en los efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos de la warfarina.

Unión a proteínas

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Lacosamida tiene una baja unión a proteínas de menos del 15%. Por lo tanto, las interacciones clínicamente relevantes con otros medicamentos a través de la competencia por sitios de unión a proteínas se consideran poco probables.

Eventos adversos

Estudios Clínicos

- Panorama General

Con base en el análisis del conjunto de datos de los estudios clínicos controlados con placebo en 1,308 pacientes con crisis parciales, un total de 61.9% de los pacientes aleatorizados a lacosamida y un 35.2% de los pacientes aleatorizados a placebo reportaron por lo menos 1 reacción adversa.

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas en los pacientes tratados con lacosamida fueron mareo, cefalea, náusea y diplopía. Estas por lo general se presentaron con una intensidad de leve a moderada. Algunas de ellas estaban relacionadas con la dosis administrada y mejoraron al reducir la dosis. La incidencia y severidad de las reacciones adversas relacionadas al SNC y al tracto gastrointestinal generalmente disminuyeron con el tiempo.

Dentro de todos los estudios controlados, la tasa de descontinuación debido a reacciones adversas fue del 12.2% para los pacientes aleatorizados a lacosamida y del 1.6% para los pacientes aleatorizados a placebo. La reacción adversa más común que resultó en descontinuación del tratamiento con lacosamida fue el mareo.

- Listado de Eventos Adversos

La lista que se muestra a continuación muestra las frecuencias de reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas, las cuales han sido reportadas en los estudios clínicos. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy común (≥ 1/10), común (≥ 1/100 a <1/10), poco común (≥ 1/1.000 a < 1/100). Dentro de cada uno de los grupos de frecuencia, los efectos no deseables se presentan en orden decreciente de seriedad.

Trastornos psiquiátricos.
Común: depresión, estado de confusión, insomnio

Trastornos del sistema nervioso.
Muy común: mareo, cefalea.
Común: trastornos cognitivos, nistagmo, trastornos del balance, coordinación anormal, trastornos de la memoria, temblor, somnolencia, disartria, trastornos de la atención, hipoestesia, paraestesia.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Trastornos oftalmológicos
Muy común: diplopía.
Común: visión borrosa.

Trastornos del Oído y el laberinto
Común: vértigo, tinnitus.

Trastornos del Tracto Gastrointestinal
Muy Común: náusea
Común: vómito, constipación, flatulencia, dispepsia, boca seca, diarrea.

Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo
Común: prurito.

Trastornos de los tejidos músculo esquelético y conectivo
Común: espasmos musculares

Trastornos Generales y condiciones del sitio de administración
Común: alteraciones de la marcha, astenia, fatiga, irritabilidad, sensación de borrachera.

Lesiones, envenenamiento y complicaciones de los procedimientos
Común: caídas, laceraciones en la piel, contusión.

- Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

El uso de lacosamida está asociado con incrementos en el intervalo PR relacionados con las dosis. Pueden presentarse reacciones adversas asociadas a la prolongación del intervalo PR (por ejemplo, bloqueo aurículo ventricular, síncope, bradicardia). En los pacientes con epilepsia la incidencia de la tasa de bloqueo AV de primer grado es poco común, 0.7%, 0%, 0.5% y 0% para VIMPAT® 200 mg, 400 mg, 600 mg o placebo respectivamente. No se observó bloqueo AV de segundo grado o mayor en pacientes epilépticos tratados con lacosamida.

La tasa de incidencia de síncope es poco común y no difiere entre pacientes con epilepsia tratados con lacosamida (0.1%) y pacientes epilépticos tratados con placebo (0.3%).

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1
SC 7341 - 1
CO-SC-7341-1

En los estudios clínicos a corto plazo de lacosamida en pacientes con epilepsia, no se presentaron casos de fibrilación arterial o flutter; sin embargo, ambos han sido reportados en los ensayos de epilepsia de etiqueta abierta.

En ensayos controlados con lacosamida en pacientes adultos con crisis convulsivas de inicio parcial que estaban tomando de 1 a 3 medicamentos antiepilépticos concomitantes se han observado anormalidades en las pruebas de función hepática. En el 0.7% (7/935) de los pacientes tratados con lacosamida y en el 0% (0/356) de los pacientes tratados con placebo se observaron elevaciones de ALT a ≥ 3x ULN.

Administración intravenosa

En general, las reacciones adversas relacionadas con la administración intravenosa parecen ser similares a aquellas observadas después de la administración por vía oral, aunque con la administración intravenosa se asociaron reacciones adversas locales como dolor o malestar en el sitio de la inyección (2.5%), irritación (1%) y eritema (0.5%).
Administración de la dosis de carga
La incidencia de reacciones adversas en el SNC, tales como mareo, puede ser mayor después de una dosis de carga.

Experiencia post-comercialización:

Además de las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos y mencionadas anteriormente, las siguientes reacciones adversas han sido reportadas en la experiencia post-comercialización. Los datos son insuficientes para respaldar un estimado de su incidencia en la población que va a ser tratada.

- Trastornos del sistema linfático y circulatorio

Agranulocitosis.

- Trastornos del sistema inmune

Reacciones de hipersensibilidad al medicamento
En pacientes tratados con algunos agentes antiepilépticos se han reportado reacciones de hipersensibilidad en múltiples órganos (también conocidas como reacción al medicamento con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos, DRESS, por sus siglas en inglés). Estas reacciones son de expresión variable pero normalmente se presentan con fiebre y rash y se pueden asociar con el compromiso de diferentes órganos y sistemas. Raramente se han reportado casos potenciales con lacosamida y si se sospecha de hipersensibilidad multiorgánica, debe descontinuarse el uso de lacosamida.

- Trastornos psiquiátricos

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Intentos de suicidio, pensamientos suicidas, trastornos psicóticos, alucinación, agresión, agitación, insomnio, estado eufórico

- Trastornos cardiacos

Bloqueo auriculoventricular, flutter auricular, fibrilación auricular, bradicardia,

- Trastornos hepatobiliares

Pruebas de función hepática anormales

- Trastornos de piel y tejido subcutáneo.

Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, urticaria, rash.

Sobredosis:

- Síntomas

En estudios clínicos

Los tipos de eventos adversos padecidos por los pacientes expuestos a dosis supra-terapéuticas no fueron diferentes clínicamente a aquellos de los pacientes a quienes se administró la dosis recomendada de lacosamida.

Después de la administración de dosis de 1200 mg/día, se observaron síntomas relacionados al sistema nervioso central (mareo) y al sistema gastrointestinal (nausea), los cuales se ha visto se resuelven con el ajuste de las dosis.

La sobre dosis más alta que se ha reportado de 12000 mg tomados en forma conjunta con dosis toxicas de otros múltiples medicamentos antiepilépticos. El sujeto en forma inicial cayó en estado comatoso con bloqueo AV y después se recuperó totalmente sin presentar secuelas permanentes.

En la experiencia post-comercialización

Se han reportado trastornos de la conducción cardiaca y paro cardiaco fatal posteriores a una sobredosis aguda de 7000 mg de lacosamida con factores de riesgo cardiovascular.

- Manejo de la sobredosis

No existe ningún antídoto específico para la sobredosis de lacosamida. El tratamiento para la sobredosis de lacosamida debe incluir medidas generales de soporte, las cuales pueden incluir hemodiálisis de ser necesario

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

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

- Actualización datos de seguridad.
- Inserto Rev. Junio 2014
- Información para prescribir Texto Revisado Junio 2014

Nuevos datos de seguridad:

Interacción con otros medicamentos:

Lacosamida debe emplearse con precaución en pacientes que están recibiendo tratamiento con otros medicamentos que se saben están asociados con prolongación del PR (por ejemplo, carbamazepina, lamotrigina, pregabalina) y en pacientes tratados con medicamentos antiarrítmicos clase I. Sin embargo, un análisis de subgrupo no identificó un incremento en la magnitud de la prolongación de PR en pacientes con administración concomitante de carbamazepina o lamotrigina en estudios clínicos.

Datos *in vitro*: En general los datos sugieren que lacosamida tiene un bajo potencial de interacción. Los estudios de metabolismo *in vitro* indican que lacosamida no induce la actividad enzimática de medicamentos que son metabolizados por el citocromo P450 y las isoformas CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19 y 3A4. Lacosamida no inhibió al CYP 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4/5 a las concentraciones plasmáticas observadas en los estudios clínicos.
Los datos *in vitro* sugieren que lacosamida tiene potencial de inhibir al CYP2C19 a concentraciones terapéuticas. Lacosamida no fue un substrato o un inhibidor para la glicoproteína P.

Datos *in vivo*
Los datos clínicos indican que la lacosamida no inhibe ni induce el CYP2C19 y 3A4. Además, un estudio de interacción con omeprazol (inhibidor CYP2C19) no mostró ningún cambio clínicamente relevante en las concentraciones de lacosamida en plasma ni un efecto inhibitorio en la farmacocinética del omeprazol.

Medicamentos antiepilépticos: En los estudios clínicos de interacción, lacosamida (400 mg/día) no afectó en forma significativa las concentraciones plasmáticas de carbamazepina (400 mg/día) ni de ácido valproico (600 mg/día).

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Las concentraciones plasmáticas de lacosamida tampoco se vieron afectadas por carbamazepina ni por ácido valproico.

En los estudios clínicos controlados con placebo, en pacientes con crisis parciales mostraron que las concentraciones plasmáticas en estado estable de levetiracetam, carbamazepina, epóxido de carbamazepina, lamotrigina, topiramato, derivado monohidroxi (MHD) de oxcarbazepina, fenitoína, ácido valproico, fenobarbital, gabapentina, clonazepam y zonisamida no se vieron afectadas por la ingesta concomitante de lacosamida a ninguna dosis.

Un análisis de farmacocinética de la población estimó que el tratamiento concomitante con otros fármacos antiepilépticos conocidos como inductores de enzimas (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, a diferentes dosis) disminuyó en general la exposición sistémica de lacosamida en cerca del 25%.

Anticonceptivos orales: En un estudio clínico de interacción no hubo una interacción clínicamente significativa entre lacosamida (400 mg/día) y los anticonceptivos orales con etinilestradiol (0.03 mg) y levonorgestrel (0.15 mg). Las concentraciones de progesterona no se vieron afectadas cuando se coadministró este medicamento.

Otros: Los estudios clínicos de interacción mostraron que lacosamida (400 mg/día) no tuvo efecto sobre la farmacocinética de digoxina (0.5 mg una vez al día). No existe interacción clínicamente relevante entre lacosamida (400 mg/día) y metformina (500 mg tres veces al día).
Omeprazol (40 mg una vez al día) incrementó el ABC de lacosamida en un 19% (300 mg, una sola dosis) y dentro del intervalo de bioequivalencia aceptado. Por lo tanto, este efecto no se considera clínicamente significativo. Lacosamida (600 mg/día) no afectó la farmacocinética de una dosis única de omeprazol (40 mg).
La co-administración de warfarina con lacosamida no provoca un cambio clínicamente relevante en los efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos de la warfarina.

Unión a proteínas
Lacosamida tiene una baja unión a proteínas de menos del 15%. Por lo tanto, las interacciones clínicamente relevantes con otros medicamentos a través de la competencia por sitios de unión a proteínas se consideran poco probables.

Eventos adversos

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1
SC 7341 - 1
CO-SC-7341-1

Estudios Clínicos

- **Panorama General**

Con base en el análisis del conjunto de datos de los estudios clínicos controlados con placebo en 1,308 pacientes con crisis parciales, un total de 61.9% de los pacientes aleatorizados a lacosamida y un 35.2% de los pacientes aleatorizados a placebo reportaron por lo menos 1 reacción adversa.

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas en los pacientes tratados con lacosamida fueron mareo, cefalea, náusea y diplopía. Estas por lo general se presentaron con una intensidad de leve a moderada. Algunas de ellas estaban relacionadas con la dosis administrada y mejoraron al reducir la dosis. La incidencia y severidad de las reacciones adversas relacionadas al SNC y al tracto gastrointestinal generalmente disminuyeron con el tiempo.

Dentro de todos los estudios controlados, la tasa de descontinuación debido a reacciones adversas fue del 12.2% para los pacientes aleatorizados a lacosamida y del 1.6% para los pacientes aleatorizados a placebo. La reacción adversa más común que resultó en descontinuación del tratamiento con lacosamida fue el mareo.

- **Listado de Eventos Adversos**

La lista que se muestra a continuación muestra las frecuencias de reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas, las cuales han sido reportadas en los estudios clínicos. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy común (≥ 1/10), común (≥ 1/100 a <1/10), poco común (≥ 1/1.000 a < 1/100). Dentro de cada uno de los grupos de frecuencia, los efectos no deseables se presentan en orden decreciente de seriedad.

Trastornos psiquiátricos.
Común: depresión, estado de confusión, insomnio

Trastornos del sistema nervioso.
Muy común: mareo, cefalea.
Común: trastornos cognitivos, nistagmo, trastornos del balance, coordinación anormal, trastornos de la memoria, temblor, somnolencia, disartria, trastornos de la atención, hipoestesia, paraestesia.

Trastornos oftalmológicos
Muy común: diplopía.
Común: visión borrosa.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Trastornos del Oído y el laberinto
Común: vértigo, tinnitus.

Trastornos del Tracto Gastrointestinal
Muy Común: náusea
Común: vómito, constipación, flatulencia, dispepsia, boca seca, diarrea.

Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo
Común: prurito.

Trastornos de los tejidos músculo esquelético y conectivo
Común: espasmos musculares

Trastornos Generales y condiciones del sitio de administración
Común: alteraciones de la marcha, astenia, fatiga, irritabilidad, sensación de borrachera.

Lesiones, envenenamiento y complicaciones de los procedimientos
Común: caídas, laceraciones en la piel, contusión.

- **Descripción de las reacciones adversas seleccionadas**

El uso de lacosamida está asociado con incrementos en el intervalo PR relacionados con las dosis. Pueden presentarse reacciones adversas asociadas a la prolongación del intervalo PR (por ejemplo, bloqueo aurículo ventricular, síncope, bradicardia). En los pacientes con epilepsia la incidencia de la tasa de bloqueo AV de primer grado es poco común, 0.7%, 0%, 0.5% y 0% para VIMPAT® 200 mg, 400 mg, 600 mg o placebo respectivamente. No se observó bloqueo AV de segundo grado o mayor en pacientes epilépticos tratados con lacosamida.

La tasa de incidencia de síncope es poco común y no difiere entre pacientes con epilepsia tratados con lacosamida (0.1%) y pacientes epilépticos tratados con placebo (0.3%).

En los estudios clínicos a corto plazo de lacosamida en pacientes con epilepsia, no se presentaron casos de fibrilación arterial o flutter; sin embargo, ambos han sido reportados en los ensayos de epilepsia de etiqueta abierta.

En ensayos controlados con lacosamida en pacientes adultos con crisis convulsivas de inicio parcial que estaban tomando de 1 a 3 medicamentos

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1
SC 7341 - 1
CO-SC-7341-1

antiepilépticos concomitantes se han observado anormalidades en las pruebas de función hepática. En el 0.7% (7/935) de los pacientes tratados con lacosamida y en el 0% (0/356) de los pacientes tratados con placebo se observaron elevaciones de ALT a ≥ 3x ULN.

<u>Administración intravenosa</u>
En general, las reacciones adversas relacionadas con la administración intravenosa parecen ser similares a aquellas observadas después de la administración por vía oral, aunque con la administración intravenosa se asociaron reacciones adversas locales como dolor o malestar en el sitio de la inyección (2.5%), irritación (1%) y eritema (0.5%).
Administración de la dosis de carga
La incidencia de reacciones adversas en el SNC, tales como mareo, puede ser mayor después de una dosis de carga.

Experiencia post-comercialización:

Además de las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos y mencionadas anteriormente, las siguientes reacciones adversas han sido reportadas en la experiencia post-comercialización. Los datos son insuficientes para respaldar un estimado de su incidencia en la población que va a ser tratada.

- **Trastornos del sistema linfático y circulatorio**

Agranulocitosis,

- **Trastornos del sistema inmune**

Reacciones de hipersensibilidad al medicamento
En pacientes tratados con algunos agentes antiepilépticos se han reportado reacciones de hipersensibilidad en múltiples órganos (también conocidas como reacción al medicamento con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos, DRESS, por sus siglas en inglés).
Estas reacciones son de expresión variable pero normalmente se presentan con fiebre y rash y se pueden asociar con el compromiso de diferentes órganos y sistemas. Raramente se han reportado casos potenciales con lacosamida y si se sospecha de hipersensibilidad multiorgánica, debe descontinuarse el uso de lacosamida.

- **Trastornos psiquiátricos**

Intentos de suicidio, pensamientos suicidas, trastornos psicóticos, alucinación, agresión, agitación, insomnio, estado eufórico

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

- **Trastornos cardiacos**

Bloqueo auriculoventricular, flutter auricular, fibrilación auricular, bradicardia,

- **Trastornos hepatobiliares**

Pruebas de función hepática anormales

- **Trastornos de piel y tejido subcutáneo.**

Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, urticaria, rash.

Sobredosis:

- **Síntomas**

En estudios clínicos

Los tipos de eventos adversos padecidos por los pacientes expuestos a dosis supra-terapéuticas no fueron diferentes clínicamente a aquellos de los pacientes a quienes se administró la dosis recomendada de lacosamida.

Después de la administración de dosis de 1200 mg/día, se observaron síntomas relacionados al sistema nervioso central (mareo) y al sistema gastrointestinal (nausea), los cuales se ha visto se resuelven con el ajuste de las dosis.

La sobre dosis más alta que se ha reportado de 12000 mg tomados en forma conjunta con dosis toxicas de otros múltiples medicamentos antiepilépticos. El sujeto en forma inicial cayó en estado comatoso con bloqueo AV y después se recuperó totalmente sin presentar secuelas permanentes.

En la experiencia post-comercialización

Se han reportado trastornos de la conducción cardiaca y paro cardiaco fatal posteriores a una sobredosis aguda de 7000 mg de lacosamida con factores de riesgo cardiovascular.

- **Manejo de la sobredosis**

No existe ningún antídoto específico para la sobredosis de lacosamida. El tratamiento para la sobredosis de lacosamida debe incluir medidas generales de soporte, las cuales pueden incluir hemodiálisis de ser necesario

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

3.4.10. **VIMPAT® TABLETAS 50 mg**
VIMPAT® TABLETAS 100 mg
VIMPAT® TABLETAS 150 mg
VIMPAT® TABLETAS 200 mg

Expediente : 20010102/20010103/20010104/20010105
Radicado : 2014083929/2014083931/2014083932/2014083935
Fecha : 2014/07/11
Interesado : Laboratorios Biopas S.A

Composición: Cada tableta contiene 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg de lacosamida

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Terapia concomitante en el tratamiento de la crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia a partir de los 16 años.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo, a los cacahuetes, a la soja o a alguno de los excipientes. Bloqueo auriculoventricular (av) de segundo o tercer grado conocido. Embarazo, lactancia, niños menores de 16 años

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

- Actualización datos de seguridad.
- Inserto Rev. Junio 2014
- Información para prescribir Texto Revisado Junio 2014

Nuevos datos de seguridad:

Interacción con otros medicamentos:

Lacosamida debe emplearse con precaución en pacientes que están recibiendo tratamiento con otros medicamentos que se saben están asociados con prolongación del PR (por ejemplo, carbamazepina, lamotrigina, pregabalina) y en pacientes tratados con medicamentos antiarrítmicos clase I. Sin embargo, un análisis de subgrupo no identificó un incremento en la magnitud de la prolongación de PR en pacientes con administración concomitante de carbamazepina o lamotrigina en estudios clínicos.

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Datos *in vitro*: En general los datos sugieren que lacosamida tiene un bajo potencial de interacción. Los estudios de metabolismo *in vitro* indican que lacosamida no induce la actividad enzimática de medicamentos que son metabolizados por el citocromo P450 y las isoformas CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19 y 3A4. Lacosamida no inhibió al CYP 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4/5 a las concentraciones plasmáticas observadas en los estudios clínicos.

Los datos *in vitro* sugieren que lacosamida tiene potencial de inhibir al CYP2C19 a concentraciones terapéuticas. Lacosamida no fue un substrato o un inhibidor para la glicoproteína P.

Datos *in vivo:*
Los datos clínicos indican que la lacosamida no inhibe ni induce el CYP2C19 y 3A4. Además, un estudio de interacción con omeprazol (inhibidor CYP2C19) no mostró ningún cambio clínicamente relevante en las concentraciones de lacosamida en plasma ni un efecto inhibitorio en la farmacocinética del omeprazol.

Medicamentos antiepilépticos: En los estudios clínicos de interacción, lacosamida (400 mg/día) no afectó en forma significativa las concentraciones plasmáticas de carbamazepina (400 mg/día) ni de ácido valproico (600 mg/día). Las concentraciones plasmáticas de lacosamida tampoco se vieron afectadas por carbamazepina ni por ácido valproico.

En los estudios clínicos controlados con placebo, en pacientes con crisis parciales mostraron que las concentraciones plasmáticas en estado estable de levetiracetam, carbamazepina, epóxido de carbamazepina, lamotrigina, topiramato, derivado monohidroxi (MHD) de oxcarbazepina, fenitoína, ácido valproico, fenobarbital, gabapentina, clonazepam y zonisamida no se vieron afectadas por la ingesta concomitante de lacosamida a ninguna dosis.

Un análisis de farmacocinética de la población estimó que el tratamiento concomitante con otros fármacos antiepilépticos conocidos como inductores de enzimas (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, a diferentes dosis) disminuyó en general la exposición sistémica de lacosamida en cerca del 25%.

Anticonceptivos orales: En un estudio clínico de interacción no hubo una interacción clínicamente significativa entre lacosamida (400 mg/día) y los anticonceptivos orales con etinilestradiol (0.03 mg) y levonorgestrel (0.15 mg). Las concentraciones de progesterona no se vieron afectadas cuando se coadministró este medicamento.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Otros: Los estudios clínicos de interacción mostraron que lacosamida (400 mg/día) no tuvo efecto sobre la farmacocinética de digoxina (0.5 mg una vez al día). No existe interacción clínicamente relevante entre lacosamida (400 mg/día) y metformina (500 mg tres veces al día).
Omeprazol (40 mg una vez al día) incrementó el ABC de lacosamida en un 19% (300 mg, una sola dosis) y dentro del intervalo de bioequivalencia aceptado. Por lo tanto, este efecto no se considera clínicamente significativo.

Lacosamida (600 mg/día) no afectó la farmacocinética de una dosis única de omeprazol (40 mg).
La co-administración de warfarina con lacosamida no provoca un cambio clínicamente relevante en los efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos de la warfarina.

Unión a proteínas
Lacosamida tiene una baja unión a proteínas de menos del 15%. Por lo tanto, las interacciones clínicamente relevantes con otros medicamentos a través de la competencia por sitios de unión a proteínas se consideran poco probables

Eventos adversos

Estudios clínicos

- Panorama General

Con base en el análisis del conjunto de datos de los estudios clínicos controlados con placebo en 1,308 pacientes con crisis parciales, un total de 61.9% de los pacientes aleatorizados a lacosamida y un 35.2% de los pacientes aleatorizados a placebo reportaron por lo menos 1 reacción adversa.

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas en los pacientes tratados con lacosamida fueron mareo, cefalea, náusea y diplopía. Estas por lo general se presentaron con una intensidad de leve a moderada. Algunas de ellas estaban relacionadas con la dosis administrada y mejoraron al reducir la dosis. La incidencia y severidad de las reacciones adversas relacionadas al SNC y al tracto gastrointestinal generalmente disminuyeron con el tiempo.

Dentro de todos los estudios controlados, la tasa de descontinuación debido a reacciones adversas fue del 12.2% para los pacientes aleatorizados a lacosamida y del

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

1.6% para los pacientes aleatorizados a placebo. La reacción adversa más común que resultó en descontinuación del tratamiento con lacosamida fue el mareo.

- Listado de Eventos Adversos

La lista que se muestra a continuación muestra las frecuencias de reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas, las cuales han sido reportadas en los estudios clínicos. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy común (≥ 1/10), común (≥ 1/100 a <1/10), poco común (≥ 1/1.000 a < 1/100). Dentro de cada uno de los grupos de frecuencia, los efectos no deseables se presentan en orden decreciente de seriedad.

Trastornos psiquiátricos.
Común: depresión, estado de confusión, insomnio

Trastornos del sistema nervioso.
Muy común: mareo, cefalea.
Común: trastornos cognitivos, nistagmo, trastornos del balance, coordinación anormal, trastornos de la memoria, temblor, somnolencia, disartria, trastornos de la atención, hipoestesia, paraestesia.

Trastornos oftalmológicos
Muy común: diplopía.
Común: visión borrosa.

Trastornos del Oído y el laberinto
Común: vértigo, tinnitus.

Trastornos del Tracto Gastrointestinal
Muy Común: náusea
Común: vómito, constipación, flatulencia, dispepsia, boca seca, diarrea.

Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo
Común: prurito.

Trastornos de los tejidos músculo esquelético y conectivo
Común: espasmos musculares

Trastornos Generales y condiciones del sitio de administración
Común: alteraciones de la marcha, astenia, fatiga, irritabilidad, sensación de borrachera.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Lesiones, envenenamiento y complicaciones de los procedimientos
Común: caídas, laceraciones en la piel, contusión.

- Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

El uso de lacosamida está asociado con incrementos en el intervalo PR relacionados con las dosis. Pueden presentarse reacciones adversas asociadas a la prolongación del intervalo PR (por ejemplo, bloqueo aurículo ventricular, síncope, bradicardia). En los pacientes con epilepsia la incidencia de la tasa de bloqueo AV de primer grado es poco común, 0.7%, 0%, 0.5% y 0% para VIMPAT® 200 mg, 400 mg, 600 mg o placebo respectivamente. No se observó bloqueo AV de segundo grado o mayor en pacientes epilépticos tratados con lacosamida.

La tasa de incidencia de síncope es poco común y no difiere entre pacientes con epilepsia tratados con lacosamida (0.1%) y pacientes epilépticos tratados con placebo (0.3%).

En los estudios clínicos a corto plazo de lacosamida en pacientes con epilepsia, no se presentaron casos de fibrilación arterial o flutter; sin embargo, ambos han sido reportados en los ensayos de epilepsia de etiqueta abierta.

En ensayos controlados con lacosamida en pacientes adultos con crisis convulsivas de inicio parcial que estaban tomando de 1 a 3 medicamentos antiepilépticos concomitantes se han observado anormalidades en las pruebas de función hepática. En el 0.7% (7/935) de los pacientes tratados con lacosamida y en el 0% (0/356) de los pacientes tratados con placebo se observaron elevaciones de ALT a ≥ 3x ULN.

Administración de la dosis de carga
La incidencia de reacciones adversas en el SNC, tales como mareo, puede ser mayor después de una dosis de carga.

Experiencia post-comercialización:

Además de las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos y mencionadas anteriormente, las siguientes reacciones adversas han sido reportadas en la experiencia post-comercialización. Los datos son insuficientes para respaldar un estimado de su incidencia en la población que va a ser tratada.

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

- Trastornos del sistema linfático y circulatorio

Agranulocitosis,

- Trastornos del sistema inmune

Reacciones de hipersensibilidad al medicamento

En pacientes tratados con algunos agentes antiepilépticos se han reportado reacciones de hipersensibilidad en múltiples órganos (también conocidas como reacción al medicamento con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos, DRESS, por sus siglas en inglés). Estas reacciones son de expresión variable pero normalmente se presentan con fiebre y rash y se pueden asociar con el compromiso de diferentes órganos y sistemas. Raramente se han reportado casos potenciales con lacosamida y si se sospecha de hipersensibilidad multiorgánica, debe descontinuarse el uso de lacosamida.

- Trastornos psiquiátricos

Intentos de suicidio, pensamientos suicidas, trastornos psicóticos, alucinación, agresión, agitación, insomnio, estado eufórico

- Trastornos cardiacos

Bloqueo auriculoventricular, flutter auricular, fibrilación auricular, bradicardia,

- Trastornos hepatobiliares

Pruebas de función hepática anormales

- Trastornos de piel y tejido subcutáneo.

Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, urticaria, rash

Sobredosis:

- Síntomas

En estudios clínicos

Los tipos de eventos adversos padecidos por los pacientes expuestos a dosis supra-terapéuticas no fueron diferentes clínicamente a aquellos de los pacientes a quienes se administró la dosis recomendada de lacosamida.

Después de la administración de dosis de 1200 mg/día, se observaron síntomas relacionados al sistema nervioso central (mareo) y al sistema gastrointestinal (nausea), los cuales se ha visto se resuelven con el ajuste de las dosis.

La sobre dosis más alta que se ha reportado de 12000 mg tomados en forma conjunta con dosis toxicas de otros múltiples medicamentos antiepilépticos. El sujeto en forma inicial cayó en estado comatoso con bloqueo AV y después se recuperó totalmente sin presentar secuelas permanentes.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

En la experiencia post-comercialización

Se han reportado trastornos de la conducción cardiaca y paro cardiaco fatal posteriores a una sobredosis aguda de 7000 mg de lacosamida con factores de riesgo cardiovascular.

- Manejo de la sobredosis

No existe ningún antídoto específico para la sobredosis de lacosamida. El tratamiento para la sobredosis de lacosamida debe incluir medidas generales de soporte, las cuales pueden incluir hemodiálisis de ser necesario

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para los productos de la referencia, así:

- Actualización datos de seguridad.
- Inserto Rev. Junio 2014
- Información para prescribir Texto Revisado Junio 2014

Nuevos datos de seguridad:

Interacción con otros medicamentos:

Lacosamida debe emplearse con precaución en pacientes que están recibiendo tratamiento con otros medicamentos que se saben están asociados con prolongación del PR (por ejemplo, carbamazepina, lamotrigina, pregabalina) y en pacientes tratados con medicamentos antiarrítmicos clase I. Sin embargo, un análisis de subgrupo no identificó un incremento en la magnitud de la prolongación de PR en pacientes con administración concomitante de carbamazepina o lamotrigina en estudios clínicos.

Datos *in vitro*: En general los datos sugieren que lacosamida tiene un bajo potencial de interacción. Los estudios de metabolismo *in vitro* indican que lacosamida no induce la actividad enzimática de medicamentos que son metabolizados por el citocromo P450 y las isoformas CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19 y 3A4. Lacosamida no inhibió al CYP 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4/5 a las concentraciones plasmáticas observadas en los estudios clínicos.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Los datos *in vitro* sugieren que lacosamida tiene potencial de inhibir al CYP2C19 a concentraciones terapéuticas. Lacosamida no fue un substrato o un inhibidor para la glicoproteína P.

Datos *in vivo:*
Los datos clínicos indican que la lacosamida no inhibe ni induce el CYP2C19 y 3A4. Además, un estudio de interacción con omeprazol (inhibidor CYP2C19) no mostró ningún cambio clínicamente relevante en las concentraciones de lacosamida en plasma ni un efecto inhibitorio en la farmacocinética del omeprazol.

Medicamentos antiepilépticos: En los estudios clínicos de interacción, lacosamida (400 mg/día) no afectó en forma significativa las concentraciones plasmáticas de carbamazepina (400 mg/día) ni de ácido valproico (600 mg/día). Las concentraciones plasmáticas de lacosamida tampoco se vieron afectadas por carbamazepina ni por ácido valproico.

En los estudios clínicos controlados con placebo, en pacientes con crisis parciales mostraron que las concentraciones plasmáticas en estado estable de levetiracetam, carbamazepina, epóxido de carbamazepina, lamotrigina, topiramato, derivado monohidroxi (MHD) de oxcarbazepina, fenitoína, ácido valproico, fenobarbital, gabapentina, clonazepam y zonisamida no se vieron afectadas por la ingesta concomitante de lacosamida a ninguna dosis.

Un análisis de farmacocinética de la población estimó que el tratamiento concomitante con otros fármacos antiepilépticos conocidos como inductores de enzimas (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, a diferentes dosis) disminuyó en general la exposición sistémica de lacosamida en cerca del 25%.

Anticonceptivos orales: En un estudio clínico de interacción no hubo una interacción clínicamente significativa entre lacosamida (400 mg/día) y los anticonceptivos orales con etinilestradiol (0.03 mg) y levonorgestrel (0.15 mg). Las concentraciones de progesterona no se vieron afectadas cuando se coadministró este medicamento.

Otros: Los estudios clínicos de interacción mostraron que lacosamida (400 mg/día) no tuvo efecto sobre la farmacocinética de digoxina (0.5 mg una vez al día). No existe interacción clínicamente relevante entre lacosamida (400 mg/día) y metformina (500 mg tres veces al día).

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Omeprazol (40 mg una vez al día) incrementó el ABC de lacosamida en un 19% (300 mg, una sola dosis) y dentro del intervalo de bioequivalencia aceptado. Por lo tanto, este efecto no se considera clínicamente significativo.

Lacosamida (600 mg/día) no afectó la farmacocinética de una dosis única de omeprazol (40 mg).
La co-administración de warfarina con lacosamida no provoca un cambio clínicamente relevante en los efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos de la warfarina.

Unión a proteínas
Lacosamida tiene una baja unión a proteínas de menos del 15%. Por lo tanto, las interacciones clínicamente relevantes con otros medicamentos a través de la competencia por sitios de unión a proteínas se consideran poco probables

Eventos adversos

Estudios clínicos

- **Panorama General**

Con base en el análisis del conjunto de datos de los estudios clínicos controlados con placebo en 1,308 pacientes con crisis parciales, un total de 61.9% de los pacientes aleatorizados a lacosamida y un 35.2% de los pacientes aleatorizados a placebo reportaron por lo menos 1 reacción adversa.

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas en los pacientes tratados con lacosamida fueron mareo, cefalea, náusea y diplopía. Estas por lo general se presentaron con una intensidad de leve a moderada. Algunas de ellas estaban relacionadas con la dosis administrada y mejoraron al reducir la dosis. La incidencia y severidad de las reacciones adversas relacionadas al SNC y al tracto gastrointestinal generalmente disminuyeron con el tiempo.

Dentro de todos los estudios controlados, la tasa de descontinuación debido a reacciones adversas fue del 12.2% para los pacientes aleatorizados a lacosamida y del 1.6% para los pacientes aleatorizados a placebo. La reacción adversa más común que resultó en descontinuación del tratamiento con lacosamida fue el mareo.

- **Listado de Eventos Adversos**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

La lista que se muestra a continuación muestra las frecuencias de reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas, las cuales han sido reportadas en los estudios clínicos. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy común (≥ 1/10), común (≥ 1/100 a <1/10), poco común (≥ 1/1.000 a < 1/100). Dentro de cada uno de los grupos de frecuencia, los efectos no deseables se presentan en orden decreciente de seriedad.

Trastornos psiquiátricos.
Común: depresión, estado de confusión, insomnio

Trastornos del sistema nervioso.
Muy común: mareo, cefalea.
Común: trastornos cognitivos, nistagmo, trastornos del balance, coordinación anormal, trastornos de la memoria, temblor, somnolencia, disartria, trastornos de la atención, hipoestesia, paraestesia.

Trastornos oftalmológicos
Muy común: diplopía.
Común: visión borrosa.

Trastornos del Oído y el laberinto
Común: vértigo, tinnitus.

Trastornos del Tracto Gastrointestinal
Muy Común: náusea
Común: vómito, constipación, flatulencia, dispepsia, boca seca, diarrea.

Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo
Común: prurito.

Trastornos de los tejidos músculo esquelético y conectivo
Común: espasmos musculares

Trastornos Generales y condiciones del sitio de administración
Común: alteraciones de la marcha, astenia, fatiga, irritabilidad, sensación de borrachera.

Lesiones, envenenamiento y complicaciones de los procedimientos
Común: caídas, laceraciones en la piel, contusión.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

- **Descripción de las reacciones adversas seleccionadas**

El uso de lacosamida está asociado con incrementos en el intervalo PR relacionados con las dosis. Pueden presentarse reacciones adversas asociadas a la prolongación del intervalo PR (por ejemplo, bloqueo aurículo ventricular, síncope, bradicardia). En los pacientes con epilepsia la incidencia de la tasa de bloqueo AV de primer grado es poco común, 0.7%, 0%, 0.5% y 0% para VIMPAT® 200 mg, 400 mg, 600 mg o placebo respectivamente. No se observó bloqueo AV de segundo grado o mayor en pacientes epilépticos tratados con lacosamida.

La tasa de incidencia de síncope es poco común y no difiere entre pacientes con epilepsia tratados con lacosamida (0.1%) y pacientes epilépticos tratados con placebo (0.3%).

En los estudios clínicos a corto plazo de lacosamida en pacientes con epilepsia, no se presentaron casos de fibrilación arterial o flutter; sin embargo, ambos han sido reportados en los ensayos de epilepsia de etiqueta abierta.

En ensayos controlados con lacosamida en pacientes adultos con crisis convulsivas de inicio parcial que estaban tomando de 1 a 3 medicamentos antiepilépticos concomitantes se han observado anormalidades en las pruebas de función hepática. En el 0.7% (7/935) de los pacientes tratados con lacosamida y en el 0% (0/356) de los pacientes tratados con placebo se observaron elevaciones de ALT a ≥ 3x ULN.

Administración de la dosis de carga
La incidencia de reacciones adversas en el SNC, tales como mareo, puede ser mayor después de una dosis de carga.

Experiencia post-comercialización:

Además de las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos y mencionadas anteriormente, las siguientes reacciones adversas han sido reportadas en la experiencia post-comercialización. Los datos son insuficientes para respaldar un estimado de su incidencia en la población que va a ser tratada.

- **Trastornos del sistema linfático y circulatorio**

Agranulocitosis,

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

- **Trastornos del sistema inmune**

Reacciones de hipersensibilidad al medicamento

En pacientes tratados con algunos agentes antiepilépticos se han reportado reacciones de hipersensibilidad en múltiples órganos (también conocidas como reacción al medicamento con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos, DRESS, por sus siglas en inglés).

Estas reacciones son de expresión variable pero normalmente se presentan con fiebre y rash y se pueden asociar con el compromiso de diferentes órganos y sistemas. Raramente se han reportado casos potenciales con lacosamida y si se sospecha de hipersensibilidad multiorgánica, debe descontinuarse el uso de lacosamida.

- **Trastornos psiquiátricos**

Intentos de suicidio, pensamientos suicidas, trastornos psicóticos, alucinación, agresión, agitación, insomnio, estado eufórico

- **Trastornos cardiacos**

Bloqueo auriculoventricular, flutter auricular, fibrilación auricular, bradicardia,

- **Trastornos hepatobiliares**

Pruebas de función hepática anormales

- **Trastornos de piel y tejido subcutáneo.**

Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, urticaria, rash

Sobredosis:

- **Síntomas**

En estudios clínicos

Los tipos de eventos adversos padecidos por los pacientes expuestos a dosis supra-terapéuticas no fueron diferentes clínicamente a aquellos de los pacientes a quienes se administró la dosis recomendada de lacosamida.

Después de la administración de dosis de 1200 mg/día, se observaron síntomas relacionados al sistema nervioso central (mareo) y al sistema gastrointestinal (nausea), los cuales se ha visto se resuelven con el ajuste de las dosis.

La sobre dosis más alta que se ha reportado de 12000 mg tomados en forma conjunta con dosis toxicas de otros múltiples medicamentos antiepilépticos. El

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

sujeto en forma inicial cayó en estado comatoso con bloqueo AV y después se recuperó totalmente sin presentar secuelas permanentes.

En la experiencia post-comercialización

Se han reportado trastornos de la conducción cardiaca y paro cardiaco fatal posteriores a una sobredosis aguda de 7000 mg de lacosamida con factores de riesgo cardiovascular.

- **Manejo de la sobredosis**

No existe ningún antídoto específico para la sobredosis de lacosamida. El tratamiento para la sobredosis de lacosamida debe incluir medidas generales de soporte, las cuales pueden incluir hemodiálisis de ser necesario

3.4.11. NEXIUM® 40 mg I.V.

Expediente : 19945567
Radicado : 2013152556/2014085406
Fecha : 2014/07/14
Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.

Composición: Cada frasco ampolla contiene 40 mg esomeprazol

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Indicado para la enfermedad por reflujo gastroesofágico en pacientes con esofagitis y/o síntomas severos de reflujo, como una alternativa al tratamiento oral cuando no conviene ingerir medicamentos. Mantenimiento de la hemostasia a corto plazo y la prevención de recidivas hemorragicas despúes del tratamiento endoscópico de hemorragias agudas de úlceras gástricas o duodenales.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo (esomeprazol), a otros benzimidazoles sustituidos o a alguno de los excipientes de este medicamento. Si surge algún síntoma alarmante (por ejemplo, pérdida de peso considerable e involuntaria, vómito recurrente, disfagia, hematemesis o melena) y si se confirma o se sospecha de una úlcera gástrica, debe descartarse la presencia de una enfermedad maligna ya que el tratamiento con Nexium® puede aliviar los síntomas y retrasar su diagnóstico. Debe tenerse precaución en mujeres embarazadas y no debe utilizarse durante la lactancia.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto No. 2014004751 generado por concepto del Acta No. 05 de 2014, numeral 3.4.18., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de contraindicaciones y advertencias.
- Aprobar el inserto versión GI.000-208-153.4.0. Fecha de preparación de la versión: Julio de 2014
- Aprobar la información para prescribir 1-2014. Fecha de preparación de la versión: Julio de 2014.

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo (esomeprazol), a otros benzimidazoles sustituidos o a alguno de los excipientes de este medicamento.

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Si surge algún síntoma alarmante (por ejemplo, pérdida de peso considerable e involuntaria, vómito recurrente, disfagia, hematemesis o melena) y si se confirma o se sospecha de una úlcera gástrica, debe descartarse la presencia de una enfermedad maligna ya que el tratamiento con Nexium puede aliviar los síntomas y retrasar su diagnóstico.
Debe tenerse precaución en mujeres embarazadas y no debe utilizarse durante la lactancia.

Los pacientes tratados con Esomeprazol 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 cardiaca (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 Esomeprazol puede reducir la actividad farmacológica del Clopidogrel, debiéndose ajustar las dosis. Riesgo de diarrea por *Clostridium difficile*.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 05 de

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

2014, numeral 3.4.18., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de contraindicaciones y advertencias.**
- **Aprobar el inserto versión GI.000-208-153.4.0. Fecha de preparación de la versión: Julio de 2014**
- **Aprobar la información para prescribir 1-2014. Fecha de preparación de la versión: Julio de 2014.**

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo (esomeprazol), a otros benzimidazoles sustituidos o a alguno de los excipientes de este medicamento.

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Si surge algún síntoma alarmante (por ejemplo, pérdida de peso considerable e involuntaria, vómito recurrente, disfagia, hematemesis o melena) y si se confirma o se sospecha de una úlcera gástrica, debe descartarse la presencia de una enfermedad maligna ya que el tratamiento con Nexium® puede aliviar los síntomas y retrasar su diagnóstico.
Debe tenerse precaución en mujeres embarazadas y no debe utilizarse durante la lactancia.

Los pacientes tratados con Esomeprazol 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 cardiaca (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 Esomeprazol puede reducir la actividad farmacológica del Clopidogrel, debiéndose ajustar las dosis. Riesgo de diarrea por *Clostridium difficile*.

3.4.12. CEUMID® COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1000 mg
CEUMID® 500 mg

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Expediente : 20007895/20007896
Radicado : 2014084288/2014084290
Fecha : 2014/07/11
Interesado : Scandinavia Pharma LTDA.

Composición: Cada tableta recubierta contiene levetiracetam 1000 mg, levetiracetam 500 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Alternativa o coadyuvante en epilepsias parciales con o sin generalización secundaria, refractarias a otros tratamientos en pacientes epilépticos adultos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al levetiracetam y otros derivados de la pirrolidona o alguno de los excipientes. Se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con función renal comprometida. Niños menores de 4 años. No se dispone de información para recomendar el uso en niños y adolescentes menores de 16 años. Embarazo y lactancia.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias
- Inserto versión versión 1838707840-10/07/14
- Adicionalmente el interesado añade en las precauciones del inserto en forma más amplia las ideas de autolesión y/o suicidio atendiendo al llamado a revisión de oficio.

Nuevas Contraindicaciones, precauciones o advertencias:

Hipersensibilidad al levetiracetam y otros derivados de la pirrolidona o alguno de los excipientes. Se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con función renal comprometida. La formulación comprimidos no es la adecuada para su administración en lactantes y niños menores de 6 años. Embarazo y lactancia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que las Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias para los productos de la referencia, deben quedar así:

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Nuevas Contraindicaciones:

Levetiracetam está contraindicado en:

- **Hipersensibilidad al levetiracetam o cualquier otro derivado de la pirrolidona o a cualquiera de los excipientes.**

Advertencias y precauciones

Suspensión definitiva:
De acuerdo con la práctica clínica vigente, si levetiracetam debe suspenderse se recomienda que sea retirado gradualmente (p.ej. en adultos y adolescentes que pesen más de 50 kg: decrementos de 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas; en niños y adolescentes que pesen menos de 50 kg: el decremento en la dosis no debe exceder de 10 mg/kg dos veces al día cada dos semanas).

Deterioro renal o hepático:
La administración de levetiracetam a pacientes con deterioro renal puede requerir de ajuste de dosis. En pacientes con función hepática severamente deteriorada, se recomienda una evaluación de la función renal antes de la selección de la dosis

Depresión y/o ideación suicida:
Se han reportado suicidio, intento de suicidio, ideas y comportamiento suicida en pacientes tratados con agentes antiepilépticos (incluyendo levetiracetam). Un meta-análisis de los ensayos aleatorizados controlados con placebo de medicamentos antiepilépticos ha mostrado un riesgo ligeramente mayor de pensamientos y comportamiento suicida. El mecanismo de este riesgo es desconocido.

Por lo tanto se deberá vigilar a los pacientes para signos de depresión y/o ideas y comportamiento suicida y se deberá tomar en consideración un tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) que busquen atención médica si emergen signos de depresión y/o ideas o comportamiento suicida.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1
SC 7341 - 1
CO-SC-7341-1

Población pediátrica:
La formulación en tabletas no está adaptada para su uso en lactantes y niños menores de 6 años de edad. Los datos disponibles en niños no sugieren un impacto sobre el crecimiento y la pubertad. Sin embargo, los efectos a largo plazo sobre el aprendizaje, inteligencia, crecimiento, función endocrina, pubertad y fertilidad en niños siguen siendo desconocidos.

Excipientes:

<u>Tabletas recubiertas</u>
Las tabletas recubiertas de levetiracetam de 750 mg contienen el agente colorante laca amarillo crepúsculo (E110), que puede causar reacciones alérgicas.

<u>Solución oral</u>
La solución oral de levetiracetam 100 mg/mL incluye metil parahidroxibenzoato (E218) y propil parahidroxibenzoato (E216) que puede causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

También incluye maltitol líquido; los pacientes con extraños problemas hereditarios de intolerancia a la fructosa no deben tomar este producto medicinal. Contiene glicerol, el cual puede causar dolor de cabeza, malestar estomacal y diarrea.

<u>Solución para infusión</u>
El concentrado para solución para infusión de levetiracetam 100 mg/mL contiene 0.83 mmol (o 19 mg) de sodio por vial. Debe ser tomado en consideración por los pacientes con una dieta controlada en sodio.

Embarazo y Lactancia:

<u>Fertilidad</u>
No se detectó un impacto sobre la fertilidad en estudios con animales. No hay datos clínicos disponibles, el riesgo potencial para los humanos se desconoce.
Embarazo
Levetiracetam no se recomienda durante el embarazo y en mujeres en edad reproductiva que puedan tener hijos que no utilicen anticonceptivos a menos que sea claramente necesario.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

No hay datos adecuados del uso de levetiracetam en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva. El riesgo potencial para los humanos es desconocido.

Al igual que con otros medicamentos antiepilépticos, los cambios fisiológicos durante el embarazo pueden afectar la concentración de levetiracetam. Se ha observado una disminución en las concentraciones plasmáticas durante el embarazo. Esta disminución es más pronunciada durante el tercer trimestre (hasta 60% de la concentración inicial antes del embarazo). Se debe asegurar el manejo clínico adecuado de las mujeres embarazadas tratadas con levetiracetam. La suspensión de los tratamientos antiepilépticos puede resultar en exacerbación de la enfermedad y podría ser dañino para la madre y el feto.

Lactancia
Levetiracetam se excreta en la leche humana. Por lo tanto, no se recomienda amamantar.
Sin embargo, si se requiere de tratamiento con levetiracetam durante la lactancia, se deberá sopesar el beneficio/riesgo del tratamiento considerando la importancia de la lactancia.

3.4.13. 3 TC® SOLUCIÓN ORAL

Expediente : 203871
Radicado : 2014082720
Fecha : 2014/07/09
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada mL contiene 10 mg de lamivudina

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones: La formulación 3TC, en combinación con otros agentes antirretrovíricos, se indica en el tratamiento de adultos y niños infectados por el VIH

Contraindicaciones: El uso de 3TC se contraindica en los pacientes con hipersensibilidad conocida a la lamivudina o a cualquier ingrediente de la preparación.

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

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:

- Nuevas Interacciones
- Propiedades Farmacológicas
- Inserto versión GDS18/IPI06 de fecha 29 de Octubre de 2013
- Información para prescribir versión GDS18/IPI06 de fecha 29 de Octubre de 2013

Interacciones:

La probabilidad de que se presenten interacciones es baja, ya que tanto la fijación a proteínas plasmáticas como el metabolismo son limitados y, además, casi toda la lamivudina se elimina por la vía renal en forma inalterada.

La lamivudina se elimina principalmente por secreción catiónica orgánica activa. Se debe considerar la posibilidad de que se presenten interacciones con otros medicamentos administrados concurrentemente, en particular cuando su principal ruta de eliminación sea la secreción renal activa por medio del sistema de transporte catiónico orgánico, p.ej., el trimetoprim. Otras sustancias activas (p.ej., ranitidina y cimetidina) sólo se eliminan parcialmente a través de este mecanismo, demostrándose que no interactúan con la lamivudina.

No es probable que las sustancias activas que se excretan principalmente por la vía aniónica orgánica activa, o por filtración glomerular, produzcan interacciones clínicamente significativas con la lamivudina.
Zidovudina: Se observó una modesta elevación en la $C_{máx}$ (28%) de zidovudina cuando se administró con lamivudina; sin embargo, la exposición global (ABC) no se vio alterada en forma significativa. La zidovudina no tuvo efecto alguno sobre la farmacocinética de la lamivudina

Trimetoprim/sulfametoxazol*:* La administración de 160 mg/800 mg de trimetoprim/sulfametoxazol (cotrimoxazol) provoca un aumento del 40% en la exposición a la lamivudina, debido al componente trimetoprim. Sin embargo, a menos que el paciente padezca insuficiencia renal, no es necesario realizar ajustes en la dosificación de Epivir. La lamivudina no tiene efecto alguno sobre la farmacocinética del trimetoprim o del sulfametoxazol. No se ha estudiado el efecto resultante de la coadministración de Epivir, con dosis elevadas de cotrimoxazol, para el tratamiento de toxoplasmosis y neumonía ocasionada por cepas de *Pneumocystis jiroveci (P.carinii)*.

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Zalcitabina: Existe la posibilidad de que la lamivudina inhiba la fosforilación intracelular de la zalcitabina, cuando los dos medicamentos se emplean concurrentemente. Por tanto, no se recomienda el uso de *Epivir* en combinación con zalcitabina.

Emtricitabina: La lamivudina puede inhibir la fosforilación intracelular de emtricitabina cuando se usan concomitantemente los dos medicamentos. Adicionalmente, el mecanismo de resistencia viral para ambos, lamivudina y emtricitabina, es mediado vía mutación del mismo gene viral de la transcriptasa reversa (M184V) y por lo tanto puede limitarse la eficacia terapéutica de esta terapia medicamentosa combinada. No se recomienda el uso combinado de lamivudina en combinación con emtricitabina o combinaciones fijas conteniendo emtricitabina.

Propiedades Farmacológicas:

Farmacodinamia
Grupo farmacoterapéutico - análogo de nucleósido; Código ATC: J05 A F05.
La lamivudina es un potente inhibidor selectivo de la replicación de VIH-1 y VIH-2 *in vitro*. También es activa contra aislados clínicos de VIH resistentes a la zidovudina. La lamivudina se metaboliza intracelularmente para formar el 5'-trifosfato, la entidad activa, la cual tiene una vida media intracelular de 16 a 19 horas. El 5'-trifosfato de lamivudina es un inhibidor débil de las actividades de la transcriptasa inversa del VIH dependientes de ARN y ADN; su principal modo de acción es como terminador de la cadena de la transcripción inversa del VIH.

No se observaron efectos antagónicos in vitro con lamivudina y otros antirretrovirales (agentes probados: abacavir, didanosina, nevirapina, zalcitabina, y zidovudina).

La lamivudina no interfiere con el metabolismo celular de los desoxinucleótidos, y tiene poco efecto en el contenido de ADN mitocondrial y en las células de mamíferos.
En estudios *in vitro*, la lamivudina ha demostrado poca citotoxicidad para los linfocitos de sangre periférica, para las líneas celulares establecidas de linfocitos y monocitos-macrófagos, y para una variedad de células madre de médula ósea *in vitro*. Por tanto, la lamivudina tiene un alto índice terapéutico *in vitro*.

La resistencia del VIH-1 a la lamivudina comprende el desarrollo de un cambio en el aminoácido M184V, próximo al sitio activo de la transcriptasa inversa (TI) vírica. Esta variante aparece tanto *in vitro* como en pacientes infectados con VIH-1 tratados con terapia antirretrovírica que contiene lamivudina. Los mutantes M184V muestran una susceptibilidad significativamente reducida a la lamivudina, y una capacidad replicativa vírica disminuida *in vitro*. Los estudios *in vitro* indican que los aislados de virus

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

resistentes a la zidovudina pueden volverse sensibles a la zidovudina cuando adquieren simultáneamente resistencia a la lamivudina. Sin embargo, la importancia clínica de estos hallazgos no se encuentra bien definida.

La resistencia cruzada conferida por la TI M184V se encuentra limitada dentro de la clase de agentes antirretrovíricos inhibidores de nucleósidos. La zidovudina y la estavudina mantienen sus actividades antirretrovíricas contra el VIH-1 resistente a la lamivudina. El abacavir mantiene sus actividades antirretrovíricas contra el VIH-1 resistente a la lamivudina que sólo porta la mutación M184V. La TI mutante M184V muestra una disminución 4 veces menor en la susceptibilidad a la didanosina y a la zalcitabina; se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos. Las pruebas de susceptibilidad *in vitro* no se han estandarizado y, asimismo, los resultados pueden variar de acuerdo a los factores metodológicos.
En los estudios clínicos, se demostró que la lamivudina, en combinación con zidovudina, reduce la carga vírica del VIH-1 y aumenta el recuento de células CD4. Los datos obtenidos a partir de los criterios de valoración clínica indican que la lamivudina, en combinación con zidovudina sola o en combinación con regímenes de tratamiento que contienen zidovudina, ocasiona una reducción significativa en el riesgo de progresión de la enfermedad y mortalidad.

En aislados de VIH obtenidos de pacientes que han recibido terapia con *EPIVIR*, se han comunicado casos *in vitro* de sensibilidad reducida a la lamivudina.
Los indicios obtenidos de los estudios clínicos muestran que la lamivudina, adicionada con zidovudina, retarda la aparición de aislados resistentes a la zidovudina en individuos que nunca habían recibido previamente terapia antirretrovírica.

La lamivudina se ha utilizado ampliamente como componente de la terapia antirretrovírica de combinación, con otros agentes antirretrovíricos de la misma clase (inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa), o de clases diferentes (inhibidores de la proteasa, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa).
Se ha demostrado que la terapia con múltiples fármacos antirretrovíricos, incluyendo lamivudina, es eficaz tanto en pacientes que no han sido tratados previamente con agentes antirretrovíricos, como en pacientes infectados con virus que contienen las mutaciones M184V.

Se sigue investigando la relación existente entre la sensibilidad *in vitro* del VIH a la lamivudina y la respuesta clínica a la terapia.

Profilaxis posterior a la exposición (PPE):

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Las directrices internacionalmente reconocidas (Centro para el Control y Prevención de Enfermedades - Junio de 1998), recomiendan que, en caso de una exposición accidental a sangre infectada por VIH p.ej., al picarse con la aguja de una jeringa, debe administrarse prontamente una combinación de zidovudina y lamivudina (en un lapso de 1 a 2 horas). En los casos de mayor riesgo de infección, se debe incluir en el régimen algún inhibidor de proteasa. Se recomienda continuar con la profilaxis antirretrovírica durante cuatro semanas. No se han realizado estudios clínicos controlados en la profilaxis posterior a la exposición, por lo que los datos de soporte son limitados. A pesar del rápido tratamiento con agentes antirretrovíricos, aún es posible que ocurra seroconversión.

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

- Nuevas Interacciones
- Propiedades Farmacológicas
- Inserto versión GDS18/IPI06 de fecha 29 de Octubre de 2013
- Información para prescribir versión GDS18/IPI06 de fecha 29 de Octubre de 2013

Interacciones:

La probabilidad de que se presenten interacciones es baja, ya que tanto la fijación a proteínas plasmáticas como el metabolismo son limitados y, además, casi toda la lamivudina se elimina por la vía renal en forma inalterada.

La lamivudina se elimina principalmente por secreción catiónica orgánica activa. Se debe considerar la posibilidad de que se presenten interacciones con otros medicamentos administrados concurrentemente, en particular cuando su principal ruta de eliminación sea la secreción renal activa por medio del sistema de transporte catiónico orgánico, p.ej., el trimetoprim. Otras sustancias activas (p.ej., ranitidina y cimetidina) sólo se eliminan parcialmente a través de este mecanismo, demostrándose que no interactúan con la lamivudina.

No es probable que las sustancias activas que se excretan principalmente por la vía aniónica orgánica activa, o por filtración glomerular, produzcan interacciones clínicamente significativas con la lamivudina.
Zidovudina: **Se observó una modesta elevación en la $C_{máx}$ (28%) de zidovudina cuando se administró con lamivudina; sin embargo, la exposición global (ABC) no**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

se vio alterada en forma significativa. La zidovudina no tuvo efecto alguno sobre la farmacocinética de la lamivudina

Trimetoprim/sulfametoxazol*:* La administración de 160 mg/800 mg de trimetoprim/sulfametoxazol (cotrimoxazol) provoca un aumento del 40% en la exposición a la lamivudina, debido al componente trimetoprim. Sin embargo, a menos que el paciente padezca insuficiencia renal, no es necesario realizar ajustes en la dosificación de Epivir. La lamivudina no tiene efecto alguno sobre la farmacocinética del trimetoprim o del sulfametoxazol. No se ha estudiado el efecto resultante de la coadministración de Epivir, con dosis elevadas de cotrimoxazol, para el tratamiento de toxoplasmosis y neumonía ocasionada por cepas de *Pneumocystis jiroveci (P.carinii)*.
***Zalcitabina:* Existe la posibilidad de que la lamivudina inhiba la fosforilación intracelular de la zalcitabina, cuando los dos medicamentos se emplean concurrentemente. Por tanto, no se recomienda el uso de *Epivir* en combinación con zalcitabina.**

***Emtricitabina*: La lamivudina puede inhibir la fosforilación intracelular de emtricitabina cuando se usan concomitantemente los dos medicamentos. Adicionalmente, el mecanismo de resistencia viral para ambos, lamivudina y emtricitabina, es mediado vía mutación del mismo gene viral de la transcriptasa reversa (M184V) y por lo tanto puede limitarse la eficacia terapéutica de esta terapia medicamentosa combinada. No se recomienda el uso combinado de lamivudina en combinación con emtricitabina o combinaciones fijas conteniendo emtricitabina.**

Propiedades Farmacológicas:

Farmacodinamia
Grupo farmacoterapéutico - análogo de nucleósido; Código ATC: J05 A F05.
La lamivudina es un potente inhibidor selectivo de la replicación de VIH-1 y VIH-2 *in vitro*. También es activa contra aislados clínicos de VIH resistentes a la zidovudina. La lamivudina se metaboliza intracelularmente para formar el 5'-trifosfato, la entidad activa, la cual tiene una vida media intracelular de 16 a 19 horas. El 5'-trifosfato de lamivudina es un inhibidor débil de las actividades de la transcriptasa inversa del VIH dependientes de ARN y ADN; su principal modo de acción es como terminador de la cadena de la transcripción inversa del VIH.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

No se observaron efectos antagónicos in vitro con lamivudina y otros antirretrovirales (agentes probados: abacavir, didanosina, nevirapina, zalcitabina, y zidovudina).

La lamivudina no interfiere con el metabolismo celular de los desoxinucleótidos, y tiene poco efecto en el contenido de ADN mitocondrial y en las células de mamíferos.
En estudios *in vitro*, la lamivudina ha demostrado poca citotoxicidad para los linfocitos de sangre periférica, para las líneas celulares establecidas de linfocitos y monocitos-macrófagos, y para una variedad de células madre de médula ósea *in vitro*. Por tanto, la lamivudina tiene un alto índice terapéutico *in vitro*.

La resistencia del VIH-1 a la lamivudina comprende el desarrollo de un cambio en el aminoácido M184V, próximo al sitio activo de la transcriptasa inversa (TI) vírica. Esta variante aparece tanto *in vitro* como en pacientes infectados con VIH-1 tratados con terapia antirretrovírica que contiene lamivudina. Los mutantes M184V muestran una susceptibilidad significativamente reducida a la lamivudina, y una capacidad replicativa vírica disminuida *in vitro*. Los estudios *in vitro* indican que los aislados de virus resistentes a la zidovudina pueden volverse sensibles a la zidovudina cuando adquieren simultáneamente resistencia a la lamivudina. Sin embargo, la importancia clínica de estos hallazgos no se encuentra bien definida.

La resistencia cruzada conferida por la TI M184V se encuentra limitada dentro de la clase de agentes antirretrovíricos inhibidores de nucleósidos. La zidovudina y la estavudina mantienen sus actividades antirretrovíricas contra el VIH-1 resistente a la lamivudina. El abacavir mantiene sus actividades antirretrovíricas contra el VIH-1 resistente a la lamivudina que sólo porta la mutación M184V. La TI mutante M184V muestra una disminución 4 veces menor en la susceptibilidad a la didanosina y a la zalcitabina; se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos. Las pruebas de susceptibilidad *in vitro* no se han estandarizado y, asimismo, los resultados pueden variar de acuerdo a los factores metodológicos.
En los estudios clínicos, se demostró que la lamivudina, en combinación con zidovudina, reduce la carga vírica del VIH-1 y aumenta el recuento de células CD4. Los datos obtenidos a partir de los criterios de valoración clínica indican que la lamivudina, en combinación con zidovudina sola o en combinación con regímenes de tratamiento que contienen zidovudina, ocasiona una reducción significativa en el riesgo de progresión de la enfermedad y mortalidad.

En aislados de VIH obtenidos de pacientes que han recibido terapia con *EPIVIR*, se han comunicado casos *in vitro* de sensibilidad reducida a la lamivudina.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Los indicios obtenidos de los estudios clínicos muestran que la lamivudina, adicionada con zidovudina, retarda la aparición de aislados resistentes a la zidovudina en individuos que nunca habían recibido previamente terapia antirretrovírica.

La lamivudina se ha utilizado ampliamente como componente de la terapia antirretrovírica de combinación, con otros agentes antirretrovíricos de la misma clase (inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa), o de clases diferentes (inhibidores de la proteasa, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa).
Se ha demostrado que la terapia con múltiples fármacos antirretrovíricos, incluyendo lamivudina, es eficaz tanto en pacientes que no han sido tratados previamente con agentes antirretrovíricos, como en pacientes infectados con virus que contienen las mutaciones M184V.

Se sigue investigando la relación existente entre la sensibilidad *in vitro* del VIH a la lamivudina y la respuesta clínica a la terapia.

Profilaxis posterior a la exposición (PPE):
Las directrices internacionalmente reconocidas (Centro para el Control y Prevención de Enfermedades - Junio de 1998), recomiendan que, en caso de una exposición accidental a sangre infectada por VIH p.ej., al picarse con la aguja de una jeringa, debe administrarse prontamente una combinación de zidovudina y lamivudina (en un lapso de 1 a 2 horas). En los casos de mayor riesgo de infección, se debe incluir en el régimen algún inhibidor de proteasa. Se recomienda continuar con la profilaxis antirretrovírica durante cuatro semanas. No se han realizado estudios clínicos controlados en la profilaxis posterior a la exposición, por lo que los datos de soporte son limitados. A pesar del rápido tratamiento con agentes antirretrovíricos, aún es posible que ocurra seroconversión.

3.4.14. 3 TC® 150 mg TABLETAS

Expediente : 203872
Radicado : 2014082741
Fecha : 2014/07/09
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene 150 mg de lamivudina

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: La formulación 3TC, en combinación con otros agentes antirretrovíricos, se indica en el tratamiento de adultos y niños infectados por el VIH

Contraindicaciones: El uso de 3TC se contraindica en los pacientes con hipersensibilidad conocida a la lamivudina o a cualquier ingrediente de la preparación.

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

- Modificación de Interacciones
- Propiedades farmacológicas
- Inserto versión GDS18/IPI06 de fecha 29 de Octubre de 2013
- IPP versión GDS18/IPI06 de fecha 29 de Octubre de 2013

Nuevas interaciones:

Interacciones

La probabilidad de que se presenten interacciones es baja, ya que tanto la fijación a proteínas plasmáticas como el metabolismo son limitados y, además, casi toda la lamivudina se elimina por la vía renal en forma inalterada.
La lamivudina se elimina principalmente por secreción catiónica orgánica activa. Se debe considerar la posibilidad de que se presenten interacciones con otros medicamentos administrados concurrentemente, en particular cuando su principal ruta de eliminación sea la secreción renal activa por medio del sistema de transporte catiónico orgánico, p.ej., el trimetoprim. Otras sustancias activas (p.ej., ranitidina y cimetidina) sólo se eliminan parcialmente a través de este mecanismo, demostrándose que no interactúan con la lamivudina.

No es probable que las sustancias activas que se excretan principalmente por la vía aniónica orgánica activa, o por filtración glomerular, produzcan interacciones clínicamente significativas con la lamivudina.
Zidovudina: Se observó una modesta elevación en la $C_{máx}$ (28%) de zidovudina cuando se administró con lamivudina; sin embargo, la exposición global (ABC) no se vio alterada en forma significativa. La zidovudina no tuvo efecto alguno sobre la farmacocinética de la lamivudina.

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Trimetoprim/sulfametoxazol: La administración de 160 mg/800 mg de trimetoprim/sulfametoxazol (cotrimoxazol) provoca un aumento del 40% en la exposición a la lamivudina, debido al componente trimetoprim. Sin embargo, a menos que el paciente padezca insuficiencia renal, no es necesario realizar ajustes en la dosificación de Epivir. La lamivudina no tiene efecto alguno sobre la farmacocinética del trimetoprim o del sulfametoxazol. No se ha estudiado el efecto resultante de la coadministración de Epivir, con dosis elevadas de cotrimoxazol, para el tratamiento de toxoplasmosis y neumonía ocasionada por cepas de *Pneumocystis jiroveci (P.carinii)*.
Zalcitabina: Existe la posibilidad de que la lamivudina inhiba la fosforilación intracelular de la zalcitabina, cuando los dos medicamentos se emplean concurrentemente. Por tanto, no se recomienda el uso de Epivir en combinación con zalcitabina.

Emtricitabina: La lamivudina puede inhibir la fosforilación intracelular de emtricitabina cuando se usan concomitantemente los dos medicamentos. Adicionalmente, el mecanismo de resistencia viral para ambos, lamivudina y emtricitabina, es mediado vía mutación del mismo gene viral de la transcriptasa reversa (M184V) y por lo tanto puede limitarse la eficacia terapéutica de esta terapia medicamentosa combinada. No se recomienda el uso combinado de lamivudina en combinación con emtricitabina *o combinaciones fijas conteniendo emtricitabina.*

Propiedades Farmacológicas

Farmacodinamia:

Grupo farmacoterapéutico - análogo de nucleósido; Código ATC: J05 A F05.
La lamivudina es un potente inhibidor selectivo de la replicación de VIH-1 y VIH-2 *in vitro*. También es activa contra aislados clínicos de VIH resistentes a la zidovudina. La lamivudina se metaboliza intracelularmente para formar el 5'-trifosfato, la entidad activa, la cual tiene una vida media intracelular de 16 a 19 horas. El 5'-trifosfato de lamivudina es un inhibidor débil de las actividades de la transcriptasa inversa del VIH dependientes de ARN y ADN; su principal modo de acción es como terminador de la cadena de la transcripción inversa del VIH.

No se observaron efectos antagónicos in vitro con lamivudina y otros antirretrovirales (agentes probados: abacavir, didanosina, nevirapina, zalcitabina, y zidovudina).

La lamivudina no interfiere con el metabolismo celular de los desoxinucleótidos, y tiene poco efecto en el contenido de ADN mitocondrial y en las células de mamíferos.
En estudios *in vitro*, la lamivudina ha demostrado poca citotoxicidad para los linfocitos de sangre periférica, para las líneas celulares establecidas de linfocitos y monocitos-

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

macrófagos, y para una variedad de células madre de médula ósea *in vitro*. Por tanto, la lamivudina tiene un alto índice terapéutico *in vitro*.

La resistencia del VIH-1 a la lamivudina comprende el desarrollo de un cambio en el aminoácido M184V, próximo al sitio activo de la transcriptasa inversa (TI) vírica. Esta variante aparece tanto *in vitro* como en pacientes infectados con VIH-1 tratados con terapia antirretrovírica que contiene lamivudina. Los mutantes M184V muestran una susceptibilidad significativamente reducida a la lamivudina, y una capacidad replicativa vírica disminuida *in vitro*. Los estudios *in vitro* indican que los aislados de virus resistentes a la zidovudina pueden volverse sensibles a la zidovudina cuando adquieren simultáneamente resistencia a la lamivudina. Sin embargo, la importancia clínica de estos hallazgos no se encuentra bien definida.

La resistencia cruzada conferida por la TI M184V se encuentra limitada dentro de la clase de agentes antirretrovíricos inhibidores de nucleósidos. La zidovudina y la estavudina mantienen sus actividades antirretrovíricas contra el VIH-1 resistente a la lamivudina. El abacavir mantiene sus actividades antirretrovíricas contra el VIH-1 resistente a la lamivudina que sólo porta la mutación M184V. La TI mutante M184V muestra una disminución 4 veces menor en la susceptibilidad a la didanosina y a la zalcitabina; se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos. Las pruebas de susceptibilidad *in vitro* no se han estandarizado y, asimismo, los resultados pueden variar de acuerdo a los factores metodológicos.

En los estudios clínicos, se demostró que la lamivudina, en combinación con zidovudina, reduce la carga vírica del VIH-1 y aumenta el recuento de células CD4. Los datos obtenidos a partir de los criterios de valoración clínica indican que la lamivudina, en combinación con zidovudina sola o en combinación con regímenes de tratamiento que contienen zidovudina, ocasiona una reducción significativa en el riesgo de progresión de la enfermedad y mortalidad.
En aislados de VIH obtenidos de pacientes que han recibido terapia con *EPIVIR*, se han comunicado casos *in vitro* de sensibilidad reducida a la lamivudina.
Los indicios obtenidos de los estudios clínicos muestran que la lamivudina, adicionada con zidovudina, retarda la aparición de aislados resistentes a la zidovudina en individuos que nunca habían recibido previamente terapia antirretrovírica.

La lamivudina se ha utilizado ampliamente como componente de la terapia antirretrovírica de combinación, con otros agentes antirretrovíricos de la misma clase (inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa), o de clases diferentes (inhibidores de la proteasa, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa).

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Se ha demostrado que la terapia con múltiples fármacos antirretrovíricos, incluyendo lamivudina, es eficaz tanto en pacientes que no han sido tratados previamente con agentes antirretrovíricos, como en pacientes infectados con virus que contienen las mutaciones M184V.
Se sigue investigando la relación existente entre la sensibilidad *in vitro* del VIH a la lamivudina y la respuesta clínica a la terapia.

Profilaxis posterior a la exposición (PPE):

Las directrices internacionalmente reconocidas (Centro para el Control y Prevención de Enfermedades - Junio de 1998), recomiendan que, en caso de una exposición accidental a sangre infectada por VIH p.ej., al picarse con la aguja de una jeringa, debe administrarse prontamente una combinación de zidovudina y lamivudina (en un lapso de 1 a 2 horas). En los casos de mayor riesgo de infección, se debe incluir en el régimen algún inhibidor de proteasa. Se recomienda continuar con la profilaxis antirretrovírica durante cuatro semanas. No se han realizado estudios clínicos controlados en la profilaxis posterior a la exposición, por lo que los datos de soporte son limitados. A pesar del rápido tratamiento con agentes antirretrovíricos, aún es posible que ocurra seroconversión.

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

- Modificación de Interacciones
- Propiedades farmacológicas
- Inserto versión GDS18/IPI06 de fecha 29 de Octubre de 2013
- IPP versión GDS18/IPI06 de fecha 29 de Octubre de 2013

Nuevas interaciones:

Interacciones

La probabilidad de que se presenten interacciones es baja, ya que tanto la fijación a proteínas plasmáticas como el metabolismo son limitados y, además, casi toda la lamivudina se elimina por la vía renal en forma inalterada.
La lamivudina se elimina principalmente por secreción catiónica orgánica activa. Se debe considerar la posibilidad de que se presenten interacciones con otros medicamentos administrados concurrentemente, en particular cuando su principal ruta de eliminación sea la secreción renal activa por medio del sistema

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1
SC 7341 - 1
CO-SC-7341-1

de transporte catiónico orgánico, p.ej., el trimetoprim. Otras sustancias activas (p.ej., ranitidina y cimetidina) sólo se eliminan parcialmente a través de este mecanismo, demostrándose que no interactúan con la lamivudina.

No es probable que las sustancias activas que se excretan principalmente por la vía aniónica orgánica activa, o por filtración glomerular, produzcan interacciones clínicamente significativas con la lamivudina.
Zidovudina: **Se observó una modesta elevación en la $C_{máx}$ (28%) de zidovudina cuando se administró con lamivudina; sin embargo, la exposición global (ABC) no se vio alterada en forma significativa. La zidovudina no tuvo efecto alguno sobre la farmacocinética de la lamivudina.**
Trimetoprim/sulfametoxazol: **La administración de 160 mg/800 mg de trimetoprim/sulfametoxazol (cotrimoxazol) provoca un aumento del 40% en la exposición a la lamivudina, debido al componente trimetoprim. Sin embargo, a menos que el paciente padezca insuficiencia renal, no es necesario realizar ajustes en la dosificación de Epivir. La lamivudina no tiene efecto alguno sobre la farmacocinética del trimetoprim o del sulfametoxazol. No se ha estudiado el efecto resultante de la coadministración de Epivir, con dosis elevadas de cotrimoxazol, para el tratamiento de toxoplasmosis y neumonía ocasionada por cepas de *Pneumocystis jiroveci (P.carinii)*.**

Zalcitabina: **Existe la posibilidad de que la lamivudina inhiba la fosforilación intracelular de la zalcitabina, cuando los dos medicamentos se emplean concurrentemente. Por tanto, no se recomienda el uso de Epivir en combinación con zalcitabina.**

Emtricitabina**: La lamivudina puede inhibir la fosforilación intracelular de emtricitabina cuando se usan concomitantemente los dos medicamentos. Adicionalmente, el mecanismo de resistencia viral para ambos, lamivudina y emtricitabina, es mediado vía mutación del mismo gene viral de la transcriptasa reversa (M184V) y por lo tanto puede limitarse la eficacia terapéutica de esta terapia medicamentosa combinada. No se recomienda el uso combinado de lamivudina en combinación con emtricitabina *o combinaciones fijas conteniendo emtricitabina.***

Propiedades Farmacológicas

Farmacodinamia:

Grupo farmacoterapéutico - análogo de nucleósido; Código ATC: J05 A F05.

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

La lamivudina es un potente inhibidor selectivo de la replicación de VIH-1 y VIH-2 *in vitro*. También es activa contra aislados clínicos de VIH resistentes a la zidovudina. La lamivudina se metaboliza intracelularmente para formar el 5'-trifosfato, la entidad activa, la cual tiene una vida media intracelular de 16 a 19 horas. El 5'-trifosfato de lamivudina es un inhibidor débil de las actividades de la transcriptasa inversa del VIH dependientes de ARN y ADN; su principal modo de acción es como terminador de la cadena de la transcripción inversa del VIH.

No se observaron efectos antagónicos in vitro con lamivudina y otros antirretrovirales (agentes probados: abacavir, didanosina, nevirapina, zalcitabina, y zidovudina).

La lamivudina no interfiere con el metabolismo celular de los desoxinucleótidos, y tiene poco efecto en el contenido de ADN mitocondrial y en las células de mamíferos.
En estudios *in vitro*, la lamivudina ha demostrado poca citotoxicidad para los linfocitos de sangre periférica, para las líneas celulares establecidas de linfocitos y monocitos-macrófagos, y para una variedad de células madre de médula ósea *in vitro*. Por tanto, la lamivudina tiene un alto índice terapéutico *in vitro*.

La resistencia del VIH-1 a la lamivudina comprende el desarrollo de un cambio en el aminoácido M184V, próximo al sitio activo de la transcriptasa inversa (TI) vírica. Esta variante aparece tanto *in vitro* como en pacientes infectados con VIH-1 tratados con terapia antirretrovírica que contiene lamivudina. Los mutantes M184V muestran una susceptibilidad significativamente reducida a la lamivudina, y una capacidad replicativa vírica disminuida *in vitro*. Los estudios *in vitro* indican que los aislados de virus resistentes a la zidovudina pueden volverse sensibles a la zidovudina cuando adquieren simultáneamente resistencia a la lamivudina. Sin embargo, la importancia clínica de estos hallazgos no se encuentra bien definida.

La resistencia cruzada conferida por la TI M184V se encuentra limitada dentro de la clase de agentes antirretrovíricos inhibidores de nucleósidos. La zidovudina y la estavudina mantienen sus actividades antirretrovíricas contra el VIH-1 resistente a la lamivudina. El abacavir mantiene sus actividades antirretrovíricas contra el VIH-1 resistente a la lamivudina que sólo porta la mutación M184V. La TI mutante M184V muestra una disminución 4 veces menor en la susceptibilidad a la didanosina y a la zalcitabina; se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos. Las pruebas de susceptibilidad *in vitro* no se han estandarizado y, asimismo, los resultados pueden variar de acuerdo a los factores metodológicos.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

En los estudios clínicos, se demostró que la lamivudina, en combinación con zidovudina, reduce la carga vírica del VIH-1 y aumenta el recuento de células CD4. Los datos obtenidos a partir de los criterios de valoración clínica indican que la lamivudina, en combinación con zidovudina sola o en combinación con regímenes de tratamiento que contienen zidovudina, ocasiona una reducción significativa en el riesgo de progresión de la enfermedad y mortalidad.
En aislados de VIH obtenidos de pacientes que han recibido terapia con *EPIVIR*, se han comunicado casos *in vitro* de sensibilidad reducida a la lamivudina.
Los indicios obtenidos de los estudios clínicos muestran que la lamivudina, adicionada con zidovudina, retarda la aparición de aislados resistentes a la zidovudina en individuos que nunca habían recibido previamente terapia antirretrovírica.

La lamivudina se ha utilizado ampliamente como componente de la terapia antirretrovírica de combinación, con otros agentes antirretrovíricos de la misma clase (inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa), o de clases diferentes (inhibidores de la proteasa, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa).
Se ha demostrado que la terapia con múltiples fármacos antirretrovíricos, incluyendo lamivudina, es eficaz tanto en pacientes que no han sido tratados previamente con agentes antirretrovíricos, como en pacientes infectados con virus que contienen las mutaciones M184V.
Se sigue investigando la relación existente entre la sensibilidad *in vitro* del VIH a la lamivudina y la respuesta clínica a la terapia.

Profilaxis posterior a la exposición (PPE):

Las directrices internacionalmente reconocidas (Centro para el Control y Prevención de Enfermedades - Junio de 1998), recomiendan que, en caso de una exposición accidental a sangre infectada por VIH p.ej., al picarse con la aguja de una jeringa, debe administrarse prontamente una combinación de zidovudina y lamivudina (en un lapso de 1 a 2 horas). En los casos de mayor riesgo de infección, se debe incluir en el régimen algún inhibidor de proteasa. Se recomienda continuar con la profilaxis antirretrovírica durante cuatro semanas. No se han realizado estudios clínicos controlados en la profilaxis posterior a la exposición, por lo que los datos de soporte son limitados. A pesar del rápido tratamiento con agentes antirretrovíricos, aún es posible que ocurra seroconversión.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

3.4.15. COMBIVIR® TABLETAS

Expediente : 224991
Radicado : 2014082737
Fecha : 2014/07/14
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene lamivudina 150 mg, zidovudina 300 mg

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones: La formulación combivir se indica en el tratamiento de la infección ocasionada por el VIH.

Contraindicaciones: El uso de Combivir® se contraindica en aquellos pacientes con hipersensibilidad conocida a la lamivudina, zidovudina o a cualquiera de los ingredientes de la preparación.la zidovudina se contraindica en los pacientes con recuentos de neutrófilos anormalmente bajos (inferiores a 0.75 x 109/L) o niveles de hemoglobina anormalmente bajos (menores de 7.5 g/dL ó 4.65 mmol/L). Por tanto, se contraindica el uso de Combivir® en estos pacientes.

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

- Modificación de Interacciones
- Propiedades farmacológicas
- Inserto versión GDS18/IPI06 de fecha 29 de Octubre de 2013
- IPP versión GDS18/IPI06 de fecha 29 de Octubre de 2013

Nuevas Interacciones:

Interacciones

Como la formulación Combivir contiene lamivudina y zidovudina, existe la posibilidad de que cualesquier interacciones identificadas individualmente con estos agentes tengan lugar al administrar Combivir. Las interacciones que se listan a continuación no deben considerarse exhaustivas, pero son representativas de las clases de medicamentos con los cuales debe tenerse precaución.

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Interacciones pertinentes a la lamivudina

La probabilidad de que se presenten interacciones metabólicas con la lamivudina es baja, ya que tanto la fijación a proteínas plasmáticas como el metabolismo son limitados y, además, casi toda la lamivudina se elimina por la vía renal en forma inalterada.
La lamivudina se elimina principalmente por secreción catiónica orgánica activa. Se debe considerar la posibilidad de que se presenten interacciones con otros medicamentos administrados concurrentemente, en particular cuando su principal ruta de eliminación sea la secreción renal activa por medio del sistema de transporte catiónico orgánico, p.ej., el trimetoprim. Otras sustancias activas (p.ej., ranitidina y cimetidina) sólo se eliminan parcialmente a través de este mecanismo, demostrándose que no interactúan con la lamivudina.

No es probable que las sustancias activas que se excretan principalmente por la vía aniónica orgánica activa, o por filtración glomerular, produzcan interacciones clínicamente significativas con la lamivudina.

Trimetoprim: La administración de 160 mg/800 mg de trimetoprim/sulfametoxazol (cotrimoxazol) provoca un aumento del 40% en la exposición a la lamivudina, debido al componente trimetoprim. Sin embargo, a menos que el paciente padezca insuficiencia renal, no es necesario realizar ajustes en la dosificación de lamivudina. La lamivudina no tiene efecto alguno sobre la farmacocinética del trimetoprim o del sulfametoxazol. No se ha estudiado el efecto resultante de la coadministración de lamivudina, con dosis elevadas de cotrimoxazol, para el tratamiento de toxoplasmosis y neumonía ocasionada por cepas de *Pneumocystis jiroveci (P. carinii).*

Zalcitabina: Existe la posibilidad de que la lamivudina inhiba la fosforilación intracelular de la zalcitabina, cuando los dos medicamentos se emplean concurrentemente. Por tanto, no se recomienda el uso de Combivir en combinación con zalcitabina.

Emtricitabina: La lamivudina puede inhibir la fosforilación intracelular de emtricitabina cuando se usan concomitantemente los dos medicamentos. Adicionalmente, el mecanismo de resistencia viral para ambos, lamivudina y emtricitabina, es mediado vía mutación del mismo gene viral de la transcriptasa reversa (M184V) y por lo tanto puede limitarse la eficacia terapéutica de esta terapia medicamentosa combinada. No se recomienda el uso combinado de lamivudina en combinación con emtricitabina o combinaciones fijas conteniendo emtricitabina.

Interacciones pertinentes a la zidovudina

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

La zidovudina se elimina principalmente mediante conjugación hepática, convirtiéndose en un metabolito glucurónido inactivo. Las sustancias activas que se eliminan principalmente mediante metabolismo hepático, especialmente por glucuronidación, pueden poseer el potencial de inhibir el metabolismo de la zidovudina.

Atovacuona: la zidovudina no parece afectar el perfil farmacocinético de la atovacuona. Sin embargo, la información farmacocinética ha demostrado que la atovacuona aparentemente disminuye la velocidad de metabolización de la zidovudina a su metabolito glucurónido (el ABC en estado estacionario de la zidovudina experimentó un aumento de 33%, mientras las concentraciones plasmáticas máximas del glucurónido disminuyeron 19%). Al administrar dosis de zidovudina de 500 ó 600 mg/día, parecería improbable que un ciclo terapéutico concomitante de tres semanas de duración, con atovacuona administrada en el tratamiento de la NPC aguda, sea capaz de producir un aumento en la tasa de incidencia de efectos adversos atribuibles a las elevadas concentraciones plasmáticas de zidovudina. Se deberá tener más cuidado al vigilar a pacientes que reciban tratamiento con atovacuona durante un periodo prolongado.

Claritromicina: las tabletas de claritromicina reducen el grado de absorción de la zidovudina. Esto puede evitarse al separar la administración de zidovudina y claritromicina por un intervalo de cuando menos dos horas.

Lamivudina: La coadministración de zidovudina con lamivudina ocasiona un aumento del 13% en el grado de exposición a la zidovudina y un aumento del 28% en los niveles plasmáticos máximos. Sin embargo, no se observa alteración significativa en la exposición general (ABC). La zidovudina carece de efectos sobre la farmacocinética de la lamivudina.

Fenitoína: En algunos pacientes que reciben zidovudina, se ha comunicado que los niveles sanguíneos de fenitoína son bajos, aunque un paciente exhibió niveles elevados. Estas observaciones sugieren que las concentraciones de fenitoína deben vigilarse cuidadosamente en aquellos pacientes que reciben Combivir y fenitoína.
Probenecid: Los pocos datos existentes sugieren que el probenecid aumenta la vida media promedio y el ABC de la zidovudina, por disminución de la glucuronidación. En presencia de probenecid, hay una reducción en la excreción renal del glucurónido (y posiblemente de la propia zidovudina).

Rifampicina: Los pocos datos existentes sugieren que la coadministración de zidovudina y rifampicina disminuye el ABC de la zidovudina en un 48% □ 34%. Sin embargo, se desconoce su importancia clínica.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Estavudina: La zidovudina es capaz de inhibir la fosforilación intracelular de la estavudina, al administrar ambos medicamentos en forma concurrente. Por tanto, no se recomienda emplear estavudina en combinación con Combivir.

Varios: Otros medicamentos, incluyendo, pero sin limitación alguna, la aspirina, codeína, morfina, metadona, indometacina, ketoprofeno, naproxeno, oxacepam, loracepam, cimetidina, clofibrato, dapsona e isoprinosina, son capaces de alterar el metabolismo de la zidovudina, inhibiendo competitivamente la glucuronidación, o inhibiendo directamente el metabolismo microsómico hepático. Antes de emplear estos medicamentos, particularmente en terapia crónica y en combinación con Combivir, debe considerarse cuidadosamente la posibilidad de que se presenten interacciones.

Especialmente en terapia aguda, el tratamiento concomitante con medicamentos potencialmente nefrotóxicos o mielodepresores (por ejemplo, pentamidina sistémica, dapsona, pirimetamina, cotrimoxazol, anfotericina, flucitosina, ganciclovir, interferón, vincristina, vinblastina y doxorrubicina) también puede aumentar el riesgo de ocurrencia de reacciones adversas a la zidovudina. Si se requiere administrar una terapia concomitante con Combivir y cualquiera de estos medicamentos, debe tenerse un cuidado adicional al vigilar la función renal y los parámetros hematológicos. Si es necesario, debe hacerse una reducción en la dosificación de uno o más agentes.

Como existe la posibilidad de que algunos pacientes bajo tratamiento con Combivir sigan experimentando infecciones oportunistas, es posible que se requiera tomar en cuenta la administración concomitante de una terapia antimicrobiana profiláctica. Tal profilaxis ha incluido cotrimoxazol, pentamidina aerosolizada, pirimetamina y aciclovir. Los pocos datos obtenidos a partir de pruebas clínicas no indican la existencia de algún aumento significativo en el riesgo de ocurrencia de reacciones adversas a la zidovudina con estos medicamentos.

Propiedades Farmacológicas

Farmacodinamia
Grupo farmacoterapéutico – análogo de nucleósido, Código ATC: J05 AF30.

Mecanismo de Acción

La lamivudina y la zidovudina son potentes inhibidores selectivos del VIH-1 y VIH-2.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Ambas sustancias activas se metabolizan secuencialmente mediante cinasas intracelulares convirtiéndose en 5'-trifosfato (TP). La lamivudina TP y la zidovudina TP son sustratos e inhibidores competitivos de la transcriptasa inversa del VIH. Sin embargo, su principal actividad antivírica tiene lugar a través de la incorporación de la forma monofosfato al interior de la cadena de ADN vírico, lo cual ocasiona la terminación subsiguiente de la misma. Los trifosfatos de lamivudina y zidovudina muestran una afinidad significativamente menor a las polimerasas de ADN de las células anfitrionas.

No se observaron efectos antagónicos in vitro con lamivudina y otros antirretrovirales (agentes probados: abacavir, didanosina, nevirapina, zalcitabina, y zidovudina). No se observaron efectos antagónicos in vitro con zidovudina y otros antirretrovirales (agentes probados: abacavir, didanosina, lamivudina e interferón alfa).

En estudios *in vitro*, la lamivudina ha demostrado poca citotoxicidad para los linfocitos de sangre periférica, para las líneas celulares establecidas de linfocitos y monocitos-macrófagos, y para una variedad de células madre de médula ósea *in vitro*. Por tanto, la lamivudina tiene un alto índice terapéutico *in vitro*.

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

- Modificación de Interacciones
- Propiedades farmacológicas
- Inserto versión GDS18/IPI06 de fecha 29 de Octubre de 2013
- IPP versión GDS18/IPI06 de fecha 29 de Octubre de 2013

Nuevas Interacciones:

Como la formulación Combivir® contiene lamivudina y zidovudina, existe la posibilidad de que cualquier interacción identificada individualmente con estos agentes tengan lugar al administrar Combivir®. Las interacciones que se listan a continuación no deben considerarse exhaustivas, pero son representativas de las clases de medicamentos con los cuales debe tenerse precaución.

Interacciones pertinentes a la lamivudina

La probabilidad de que se presenten interacciones metabólicas con la lamivudina es baja, ya que tanto la fijación a proteínas plasmáticas como el metabolismo son

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

limitados y, además, casi toda la lamivudina se elimina por la vía renal en forma inalterada.
La lamivudina se elimina principalmente por secreción catiónica orgánica activa. Se debe considerar la posibilidad de que se presenten interacciones con otros medicamentos administrados concurrentemente, en particular cuando su principal ruta de eliminación sea la secreción renal activa por medio del sistema de transporte catiónico orgánico, p.ej., el trimetoprim. Otras sustancias activas (p.ej., ranitidina y cimetidina) sólo se eliminan parcialmente a través de este mecanismo, demostrándose que no interactúan con la lamivudina.

No es probable que las sustancias activas que se excretan principalmente por la vía aniónica orgánica activa, o por filtración glomerular, produzcan interacciones clínicamente significativas con la lamivudina.

Trimetoprim: La administración de 160 mg/800 mg de trimetoprim/sulfametoxazol (cotrimoxazol) provoca un aumento del 40% en la exposición a la lamivudina, debido al componente trimetoprim. Sin embargo, a menos que el paciente padezca insuficiencia renal, no es necesario realizar ajustes en la dosificación de lamivudina. La lamivudina no tiene efecto alguno sobre la farmacocinética del trimetoprim o del sulfametoxazol. No se ha estudiado el efecto resultante de la coadministración de lamivudina, con dosis elevadas de cotrimoxazol, para el tratamiento de toxoplasmosis y neumonía ocasionada por cepas de *Pneumocystis jiroveci (P. carinii).*

Zalcitabina: Existe la posibilidad de que la lamivudina inhiba la fosforilación intracelular de la zalcitabina, cuando los dos medicamentos se emplean concurrentemente. Por tanto, no se recomienda el uso de Combivir® en combinación con zalcitabina.

Emtricitabina: La lamivudina puede inhibir la fosforilación intracelular de emtricitabina cuando se usan concomitantemente los dos medicamentos. Adicionalmente, el mecanismo de resistencia viral para ambos, lamivudina y emtricitabina, es mediado vía mutación del mismo gene viral de la transcriptasa reversa (M184V) y por lo tanto puede limitarse la eficacia terapéutica de esta terapia medicamentosa combinada. No se recomienda el uso combinado de lamivudina en combinación con emtricitabina o combinaciones fijas conteniendo emtricitabina.

Interacciones pertinentes a la zidovudina

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

La zidovudina se elimina principalmente mediante conjugación hepática, convirtiéndose en un metabolito glucurónido inactivo. Las sustancias activas que se eliminan principalmente mediante metabolismo hepático, especialmente por glucuronidación, pueden poseer el potencial de inhibir el metabolismo de la zidovudina.

Atovacuona: la zidovudina no parece afectar el perfil farmacocinético de la atovacuona. Sin embargo, la información farmacocinética ha demostrado que la atovacuona aparentemente disminuye la velocidad de metabolización de la zidovudina a su metabolito glucurónido (el ABC en estado estacionario de la zidovudina experimentó un aumento de 33%, mientras las concentraciones plasmáticas máximas del glucurónido disminuyeron 19%). Al administrar dosis de zidovudina de 500 ó 600 mg/día, parecería improbable que un ciclo terapéutico concomitante de tres semanas de duración, con atovacuona administrada en el tratamiento de la NPC aguda, sea capaz de producir un aumento en la tasa de incidencia de efectos adversos atribuibles a las elevadas concentraciones plasmáticas de zidovudina. Se deberá tener más cuidado al vigilar a pacientes que reciban tratamiento con atovacuona durante un periodo prolongado.

Claritromicina: las tabletas de claritromicina reducen el grado de absorción de la zidovudina. Esto puede evitarse al separar la administración de zidovudina y claritromicina por un intervalo de cuando menos dos horas.

Lamivudina: La coadministración de zidovudina con lamivudina ocasiona un aumento del 13% en el grado de exposición a la zidovudina y un aumento del 28% en los niveles plasmáticos máximos. Sin embargo, no se observa alteración significativa en la exposición general (ABC). La zidovudina carece de efectos sobre la farmacocinética de la lamivudina.

Fenitoína: En algunos pacientes que reciben zidovudina, se ha comunicado que los niveles sanguíneos de fenitoína son bajos, aunque un paciente exhibió niveles elevados. Estas observaciones sugieren que las concentraciones de fenitoína deben vigilarse cuidadosamente en aquellos pacientes que reciben Combivir y fenitoína.
Probenecid: Los pocos datos existentes sugieren que el probenecid aumenta la vida media promedio y el ABC de la zidovudina, por disminución de la glucuronidación. En presencia de probenecid, hay una reducción en la excreción renal del glucurónido (y posiblemente de la propia zidovudina).

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Rifampicina: Los pocos datos existentes sugieren que la coadministración de zidovudina y rifampicina disminuye el ABC de la zidovudina en un 48% □ 34%. Sin embargo, se desconoce su importancia clínica.

Estavudina: La zidovudina es capaz de inhibir la fosforilación intracelular de la estavudina, al administrar ambos medicamentos en forma concurrente. Por tanto, no se recomienda emplear estavudina en combinación con Combivir®.

Varios: Otros medicamentos, incluyendo, pero sin limitación alguna, la aspirina, codeína, morfina, metadona, indometacina, ketoprofeno, naproxeno, oxacepam, loracepam, cimetidina, clofibrato, dapsona e isoprinosina, son capaces de alterar el metabolismo de la zidovudina, inhibiendo competitivamente la glucuronidación, o inhibiendo directamente el metabolismo microsómico hepático. Antes de emplear estos medicamentos, particularmente en terapia crónica y en combinación con Combivir®, debe considerarse cuidadosamente la posibilidad de que se presenten interacciones.

Especialmente en terapia aguda, el tratamiento concomitante con medicamentos potencialmente nefrotóxicos o mielodepresores (por ejemplo, pentamidina sistémica, dapsona, pirimetamina, cotrimoxazol, anfotericina, flucitosina, ganciclovir, interferón, vincristina, vinblastina y doxorrubicina) también puede aumentar el riesgo de ocurrencia de reacciones adversas a la zidovudina. Si se requiere administrar una terapia concomitante con Combivir® y cualquiera de estos medicamentos, debe tenerse un cuidado adicional al vigilar la función renal y los parámetros hematológicos. Si es necesario, debe hacerse una reducción en la dosificación de uno o más agentes.

Como existe la posibilidad de que algunos pacientes bajo tratamiento con Combivir sigan experimentando infecciones oportunistas, es posible que se requiera tomar en cuenta la administración concomitante de una terapia antimicrobiana profiláctica. Tal profilaxis ha incluido cotrimoxazol, pentamidina aerosolizada, pirimetamina y aciclovir. Los pocos datos obtenidos a partir de pruebas clínicas no indican la existencia de algún aumento significativo en el riesgo de ocurrencia de reacciones adversas a la zidovudina con estos medicamentos.

Propiedades Farmacológicas

Farmacodinamia
Grupo farmacoterapéutico – análogo de nucleósido, Código ATC: J05 AF30.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Mecanismo de Acción

La lamivudina y la zidovudina son potentes inhibidores selectivos del VIH-1 y VIH-2.

Ambas sustancias activas se metabolizan secuencialmente mediante cinasas intracelulares convirtiéndose en 5'-trifosfato (TP). La lamivudina TP y la zidovudina TP son sustratos e inhibidores competitivos de la transcriptasa inversa del VIH. Sin embargo, su principal actividad antivírica tiene lugar a través de la incorporación de la forma monofosfato al interior de la cadena de ADN vírico, lo cual ocasiona la terminación subsiguiente de la misma. Los trifosfatos de lamivudina y zidovudina muestran una afinidad significativamente menor a las polimerasas de ADN de las células anfitrionas.

No se observaron efectos antagónicos in vitro con lamivudina y otros antirretrovirales (agentes probados: abacavir, didanosina, nevirapina, zalcitabina, y zidovudina). No se observaron efectos antagónicos in vitro con zidovudina y otros antirretrovirales (agentes probados: abacavir, didanosina, lamivudina e interferón alfa).

En estudios *in vitro*, la lamivudina ha demostrado poca citotoxicidad para los linfocitos de sangre periférica, para las líneas celulares establecidas de linfocitos y monocitos-macrófagos, y para una variedad de células madre de médula ósea *in vitro*. Por tanto, la lamivudina tiene un alto índice terapéutico *in vitro*.

3.4.16. EXELON® PARCHES 9 mg
EXELON® PARCHES 36 mg
EXELON® PARCHES 27 mg
EXELON® PARCHES 18 mg

Expediente : 19985874/19985985/19985986/19985987
Radicado : 2014087755/2014087758/2014087759/2014087764
Fecha : 2014/07/17
Interesado : Novartis de Colombia S.A

Composición:

Cada parche de 5 cm^2 contiene rivastigmina base (matriz farmaco) 9 mg

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Cada parche circular de 20 cm^2 contiene rivastigimina base 36 mg

Cada parche circular de 15 cm^2 contiene rivastigmina base (matriz farmaco) 27 mg

Cada parche circular de 10 cm^2 contiene rivastigmina base (matriz farmaco) 18 mg

Indicaciones: Tratamiento de pacientes con:
Demencia entre leve y moderadamente grave de tipo alzheimer
Demencia grave de tipo alzheimer
Demencia entre leve y moderadamente grave asociada a la enfermedad de parkinson.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, a 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, ánimo vigilante.

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

- Advertencias y precauciones
-Actualización de la información farmacológica
-Inserto versión 2014-PSB/GLC-0687-s de 27 de mayo de 2014
- Información para prescribir (declaración sucinta) versión 2014-PSB/GLC-0687-s de 27 de mayo de 2014

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Se incluye en:

Poblaciones especiales
Disfunción hepática: Los pacientes con disfunción 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. Se debe tener un especial cuidado a la hora de ajustar la dosis de estos pacientes.

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

-Actualización de la información farmacológica:

Se incluye en:

Posología y Administración:

Disfunción hepática:

En caso de disfunción hepática entre leve y moderada la exposición al fármaco aumenta, como se ha visto con la formulación oral, de modo que es necesario aplicar estrictamente las recomendaciones de ajuste de la dosis en función de la tolerabilidad del paciente. Los pacientes con disfunción hepática clínicamente significativa pueden padecer más reacciones adversas dependientes de la dosis. No se han estudiado pacientes con disfunción hepática grave. Se debe tener un especial cuidado a la hora de ajustar la dosis de estos pacientes

Se incluye en:

Modo de administración:

Lávese las manos con agua y jabón después de quitar el parche. En caso de contacto con los ojos o si después de manipular el parche los ojos se enrojecen, enjuáguelos inmediatamente con una gran cantidad de agua y acuda al médico si los síntomas persisten.

Se actualiza en:

Reacciones adversas procedentes de notificaciones espontáneas recibidas desde la comercialización del producto:

De frecuencia desconocida: hepatitis, desasosiego, síndrome de disfunción sinusal, anomalías en las pruebas de la función hepática, dermatitis alérgica (diseminada), síntomas extrapiramidales en pacientes con demencia de Alzheimer, temblores.

Se actualiza en:

Reacciones en el lugar de aplicación (irritación cutánea):

En los ensayos clínicos con doble enmascaramiento y comparativos, las reacciones en el lugar de aplicación del parche fueron por lo general leves o moderadas. Se

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1
SC 7341 - 1
CO-SC-7341-1

observaron reacciones adversas en el lugar de la aplicación que llevaron a interrumpir el tratamiento en ≤2,3% de los pacientes tratados con parches de Exelon. Dicho porcentaje era del 4,9% y 8,4% en la población de pacientes chinos y japoneses, respectivamente.

Se actualiza en:

Interacciones:

Interacciones previstas por las que no se recomienda el uso concomitante:

Metoclopramida

No se recomienda el uso simultáneo de metoclopramida y rivastigmina, pues cabe la posibilidad de que exista un efecto extrapiramidal aditivo.

Medicamentos que actúan sobre el sistema colinérgico

En vista de sus efectos farmacodinámicos y debido a un posible efecto aditivo, la rivastigmina no debe administrarse con otros parasimpaticomiméticos. La rivastigmina también puede interferir la actividad de los anticolinérgicos (p.ej., oxibutinina o tolterodina).

Miorrelajantes de tipo succinicolínico

Como inhibidor de la colinesterasa, la rivastigmina puede exacerbar los efectos de los miorrelajantes de tipo succinilcolínico durante la anestesia.

Interacciones observadas que se deben tomar en consideración:

Betabloqueantes

Se han comunicado efectos aditivos que provocaron bradicardia (la que a su vez puede redundar en síncope) con el uso combinado de diversos betabloqueantes (como el atenolol) y rivastigmina. Los betabloqueantes cardioselectivos son los que en principio entrañan el mayor riesgo, pero también se han descrito casos en pacientes que utilizaban otros betabloqueantes.

Interacción con nicotina

Un análisis farmacocinético poblacional indicó que el uso de nicotina aumenta la depuración oral de rivastigmina en un 23% en pacientes con demencia de tipo Alzheimer (*n*=75 fumadores y 549 no fumadores) que reciben dosis de hasta 12 mg/día de rivastigmina oral en cápsulas.

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Se actualiza en:

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas, embarazo, lactancia y fecundidad:

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas

No se dispone de información sobre los efectos de la rivastigmina en mujeres con posibilidad de quedar embarazadas.

Embarazo

En hembras preñadas de animales, la rivastigmina o sus metabolitos atravesaron la placenta. No se sabe si sucede lo mismo en el ser humano. La rivastigmina no fue teratógena en los estudios con animales. No obstante, aún no se ha confirmado la inocuidad de Exelon durante el embarazo humano y el medicamento solo debe administrarse a las gestantes si el beneficio previsto justifica el riesgo para el feto.

Lactancia

La rivastigmina o sus metabolitos pasan a la leche materna animal. Se ignora si la rivastigmina (Exelon) pasa a la leche materna humana, de modo que las pacientes tratadas con Exelon no deben amamantar a sus bebés.

Fecundidad

No se han observado efectos adversos de la rivastigmina sobre la fecundidad o la función reproductora de la generación parental o filial en ratas machos o hembras (véase el apartado DATOS SOBRE SEGURIDAD PRECLÍNICA). No se dispone de información sobre los efectos de la rivastigmina sobre la fecundidad humana.

Se actualiza en:

Sobredosis:

La mayoría de los casos de sobredosis accidental no se han asociado a ningún signo ni síntoma clínico, y casi todos los pacientes concernidos continuaron su tratamiento con rivastigmina. Los síntomas, cuando los hubo, podían ser náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, mareos, temblores, cefalea, somnolencia, bradicardia, estado de confusión, hiperhidrosis, hipertensión, alucinaciones y malestar general. Las sobredosis de inhibidores de la colinesterasa pueden producir crisis colinérgicas caracterizadas por intensas nauseas, vómitos, hipersalivación (sialorrea), transpiración, bradicardia, hipotensión, depresión respiratoria y convulsiones. La debilidad muscular es un síntoma posible y puede ser mortal si afecta los músculos respiratorios. Debido al conocido

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

efecto vagotónico de los inhibidores de la colinesterasa sobre la frecuencia cardíaca, también puede sobrevenir bradicardia o síncope.

Se han descrito casos de sobredosis con parches de Exelon por uso indebido o errores de administración del medicamento (aplicación de varios parches al mismo tiempo) durante la comercialización y pocas veces durante los ensayos clínicos. Rara vez se han descrito desenlaces mortales con sobredosis de rivastigmina, y su relación con ésta era dudosa. Los síntomas de sobredosis y el desenlace varían de un paciente a otro y la gravedad del desenlace no guarda una relación predecible con el volumen de sobredosis.

En Farmacología Clínica:

Metabolismo:

Según los estudios *in vitro*, no cabe esperar que se existan interacciones farmacocinéticas con fármacos metabolizados por las isoformas siguientes del citocromo P450: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 o CYP2B6.

Sujetos con disfunción hepática:

Tras la administración de una dosis oral de 3 mg sola o de varias dosis orales de 6 mg dos veces al día, la depuración media de la rivastigmina oral en pacientes con disfunción hepática (*n*=10, demostrada por biopsia) fue un 60-65% menor en los pacientes con disfunción hepática leve (*n*=7, puntuación de Child-Pugh de 5-6) o moderada (*n*=3, puntuación de Child-Pugh de 7-9) que en los sujetos sanos (*n*=10). Estas alteraciones farmacocinéticas no afectaron la incidencia ni la intensidad de los efectos adversos.

Sujetos con disfunción renal:

No se ha realizado ningún estudio con parches de Exelon en sujetos con disfunción renal. Un análisis poblacional demostró que la depuración de creatinina no ejerce ningún efecto evidente sobre la concentración de rivastigmina o de su metabolito en el estado estacionario.

En datos sobre toxicidad preclínica:

Mutagenia

Además, el metabolito principal NAP226-90 no indujo aberraciones cromosómicas estructurales en una prueba *in vitro*, lo cual indica que el compuesto carece de poder genotóxico.

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Tolerancia local

Un estudio en conejos permitió identificar un leve poder irritante de ojos y mucosas por parte de la rivastigmina

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para los productos de la referencia, así:

- Modificación de Advertencias y precauciones
- Actualización de la información farmacológica
- Inserto versión 2014-PSB/GLC-0687-s de 27 de mayo de 2014
- Información para prescribir (declaración sucinta) versión 2014-PSB/GLC-0687-s de 27 de mayo de 2014

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Se incluye en:

Poblaciones especiales

Disfunción hepática: Los pacientes con disfunción 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. Se debe tener un especial cuidado a la hora de ajustar la dosis de estos pacientes.

-Actualización de la información farmacológica:

Se incluye en:

Posología y Administración:

Disfunción hepática:

En caso de disfunción hepática entre leve y moderada la exposición al fármaco aumenta, como se ha visto con la formulación oral, de modo que es necesario aplicar estrictamente las recomendaciones de ajuste de la dosis en función de la tolerabilidad del paciente. Los pacientes con disfunción hepática clínicamente significativa pueden padecer más reacciones adversas dependientes de la dosis.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1
SC 7341 - 1
CO-SC-7341-1

No se han estudiado pacientes con disfunción hepática grave. Se debe tener un especial cuidado a la hora de ajustar la dosis de estos pacientes

Se incluye en:

Modo de administración:

Lávese las manos con agua y jabón después de quitar el parche. En caso de contacto con los ojos o si después de manipular el parche los ojos se enrojecen, enjuáguelos inmediatamente con una gran cantidad de agua y acuda al médico si los síntomas persisten.

Se actualiza en:

Reacciones adversas procedentes de notificaciones espontáneas recibidas desde la comercialización del producto:

De frecuencia desconocida: hepatitis, desasosiego, síndrome de disfunción sinusal, anomalías en las pruebas de la función hepática, dermatitis alérgica (diseminada), síntomas extrapiramidales en pacientes con demencia de Alzheimer, temblores.

Se actualiza en:

Reacciones en el lugar de aplicación (irritación cutánea):

En los ensayos clínicos con doble enmascaramiento y comparativos, las reacciones en el lugar de aplicación del parche fueron por lo general leves o moderadas. Se observaron reacciones adversas en el lugar de la aplicación que llevaron a interrumpir el tratamiento en ≤2,3% de los pacientes tratados con parches de Exelon. Dicho porcentaje era del 4,9% y 8,4% en la población de pacientes chinos y japoneses, respectivamente.

Se actualiza en:

Interacciones:

Interacciones previstas por las que no se recomienda el uso concomitante:

Metoclopramida

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

No se recomienda el uso simultáneo de metoclopramida y rivastigmina, pues cabe la posibilidad de que exista un efecto extrapiramidal aditivo.

Medicamentos que actúan sobre el sistema colinérgico

En vista de sus efectos farmacodinámicos y debido a un posible efecto aditivo, la rivastigmina no debe administrarse con otros parasimpaticomiméticos. La rivastigmina también puede interferir la actividad de los anticolinérgicos (p.ej., oxibutinina o tolterodina).

Miorrelajantes de tipo succinicolínico

Como inhibidor de la colinesterasa, la rivastigmina puede exacerbar los efectos de los miorrelajantes de tipo succinilcolínico durante la anestesia.

Interacciones observadas que se deben tomar en consideración:

Betabloqueantes

Se han comunicado efectos aditivos que provocaron bradicardia (la que a su vez puede redundar en síncope) con el uso combinado de diversos betabloqueantes (como el atenolol) y rivastigmina. Los betabloqueantes cardioselectivos son los que en principio entrañan el mayor riesgo, pero también se han descrito casos en pacientes que utilizaban otros betabloqueantes.

Interacción con nicotina

Un análisis farmacocinético poblacional indicó que el uso de nicotina aumenta la depuración oral de rivastigmina en un 23% en pacientes con demencia de tipo Alzheimer (*n*=75 fumadores y 549 no fumadores) que reciben dosis de hasta 12 mg/día de rivastigmina oral en cápsulas.

Se actualiza en:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1
SC 7341 - 1
CO-SC-7341-1

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas, embarazo, lactancia y fecundidad:

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas

No se dispone de información sobre los efectos de la rivastigmina en mujeres con posibilidad de quedar embarazadas.

Embarazo

En hembras preñadas de animales, la rivastigmina o sus metabolitos atravesaron la placenta. No se sabe si sucede lo mismo en el ser humano. La rivastigmina no fue teratógena en los estudios con animales. No obstante, aún no se ha confirmado la inocuidad de Exelon durante el embarazo humano y el medicamento solo debe administrarse a las gestantes si el beneficio previsto justifica el riesgo para el feto.

Lactancia

La rivastigmina o sus metabolitos pasan a la leche materna animal. Se ignora si la rivastigmina (Exelon®) pasa a la leche materna humana, de modo que las pacientes tratadas con Exelon® no deben amamantar a sus bebés.

Fecundidad

No se han observado efectos adversos de la rivastigmina sobre la fecundidad o la función reproductora de la generación parental o filial en ratas machos o hembras. No se dispone de información sobre los efectos de la rivastigmina sobre la fecundidad humana.

Se actualiza en:

Sobredosis:

La mayoría de los casos de sobredosis accidental no se han asociado a ningún signo ni síntoma clínico, y casi todos los pacientes concernidos continuaron su tratamiento con rivastigmina. Los síntomas, cuando los hubo, podían ser náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, mareos, temblores, cefalea, somnolencia, bradicardia, estado de confusión, hiperhidrosis, hipertensión, alucinaciones y malestar general. Las sobredosis de inhibidores de la colinesterasa pueden producir crisis colinérgicas caracterizadas por intensas nauseas, vómitos, hipersalivación (sialorrea), transpiración, bradicardia, hipotensión, depresión respiratoria y convulsiones. La debilidad muscular es un síntoma posible y puede ser mortal si afecta los músculos respiratorios. Debido al

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

conocido efecto vagotónico de los inhibidores de la colinesterasa sobre la frecuencia cardíaca, también puede sobrevenir bradicardia o síncope.

Se han descrito casos de sobredosis con parches de Exelon® por uso indebido o errores de administración del medicamento (aplicación de varios parches al mismo tiempo) durante la comercialización y pocas veces durante los ensayos clínicos. Rara vez se han descrito desenlaces mortales con sobredosis de rivastigmina, y su relación con ésta era dudosa. Los síntomas de sobredosis y el desenlace varían de un paciente a otro y la gravedad del desenlace no guarda una relación predecible con el volumen de sobredosis.

En Farmacología Clínica:

Metabolismo:

Según los estudios *in vitro*, no cabe esperar que se existan interacciones farmacocinéticas con fármacos metabolizados por las isoformas siguientes del citocromo P450: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 o CYP2B6.

Sujetos con disfunción hepática:

Tras la administración de una dosis oral de 3 mg sola o de varias dosis orales de 6 mg dos veces al día, la depuración media de la rivastigmina oral en pacientes con disfunción hepática (*n*=10, demostrada por biopsia) fue un 60-65% menor en los pacientes con disfunción hepática leve (*n*=7, puntuación de Child-Pugh de 5-6) o moderada (*n*=3, puntuación de Child-Pugh de 7-9) que en los sujetos sanos (*n*=10). Estas alteraciones farmacocinéticas no afectaron la incidencia ni la intensidad de los efectos adversos.

Sujetos con disfunción renal:

No se ha realizado ningún estudio con parches de Exelon® en sujetos con disfunción renal. Un análisis poblacional demostró que la depuración de creatinina no ejerce ningún efecto evidente sobre la concentración de rivastigmina o de su metabolito en el estado estacionario.

En datos sobre toxicidad preclínica:

Mutagenia

Además, el metabolito principal NAP226-90 no indujo aberraciones cromosómicas estructurales en una prueba *in vitro*, lo cual indica que el compuesto carece de poder genotóxico.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Tolerancia local

Un estudio en conejos permitió identificar un leve poder irritante de ojos y mucosas por parte de la rivastigmina

3.4.17. KEPPRA® SOLUCION ORAL
KEPPRA® TABLETAS 500 mg
KEPPRA® TABLETAS 1000 mg
KEPPRA® CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 100 mg/ mL

Expediente : 19975838/19936412/19936411/19999765
Radicado : 2014085633
Fecha : 2014/07/15
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición:

Cada mL de solución contiene levetiracetam 100 mg

Cada tableta contiene levetiracetam 500 mg

Cada tableta contiene levetiracetam 1000 mg

Cada frasco vial x 5 mL contiene levetiracetam 500 mg

Forma farmacéutica: Solución oral, tableta cubierta, Solución inyectable

Indicaciones: Keppra está indicado como monoterapia en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes epilépticos desde los 16 años de edad recientemente diagnosticados. Keppra está indicado como terapia coadyuvante en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes epilépticos adultos y niños desde los 4 años de edad. en el tratamiento de crisis mioclónicas en adultos y adolescentes desde los 12 años de edad con epilepsia mioclónica juvenil, el tratamiento de crisis tónico clónicas en adultos y niños desde los 4 años de edad con epilepsia generalizada idiopática.

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al levetiracetam y a otros derivados de la pirrolidona o algunos de los excipientes. Se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con función renal comprometida. Embarazo y lactancia. Niños menores de cuatro años. Ideas de autolesión o suicidio

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

- Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias.
- Reacciones Adversas
- Inserto NCDS05 de fecha 20 de Diciembre de 2013
- Información para prescriber versión NCDS05 de fecha 20 de Diciembre de 2013

Nuevas Contraindicaciones:

Levetiracetam está contraindicado en:

- Hipersensibilidad al levetiracetam o cualquier otro derivado de la pirrolidona o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias y precauciones

Suspensión definitiva:
De acuerdo con la práctica clínica vigente, si levetiracetam debe suspenderse se recomienda que sea retirado gradualmente (p.ej. en adultos y adolescentes que pesen más de 50 kg: decrementos de 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas; en niños y adolescentes que pesen menos de 50 kg: el decremento en la dosis no debe exceder de 10 mg/kg dos veces al día cada dos semanas).

Deterioro renal o hepático:
La administración de levetiracetam a pacientes con deterioro renal puede requerir de ajuste de dosis. En pacientes con función hepática severamente deteriorada, se recomienda una evaluación de la función renal antes de la selección de la dosis

Depresión y/o ideación suicida:
Se han reportado suicidio, intento de suicidio, ideas y comportamiento suicida en pacientes tratados con agentes antiepilépticos (incluyendo levetiracetam). Un meta-análisis de los ensayos aleatorizados controlados con placebo de medicamentos

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

antiepilépticos ha mostrado un riesgo ligeramente mayor de pensamientos y comportamiento suicida. El mecanismo de este riesgo es desconocido.

Por lo tanto se deberá vigilar a los pacientes para signos de depresión y/o ideas y comportamiento suicida y se deberá tomar en consideración un tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) que busquen atención médica si emergen signos de depresión y/o ideas o comportamiento suicida.

Población pediátrica:
La formulación en tabletas no está adaptada para su uso en lactantes y niños menores de 6 años de edad. Los datos disponibles en niños no sugieren un impacto sobre el crecimiento y la pubertad. Sin embargo, los efectos a largo plazo sobre el aprendizaje, inteligencia, crecimiento, función endocrina, pubertad y fertilidad en niños siguen siendo desconocidos.

Excipientes:

Tabletas recubiertas
Las tabletas recubiertas de levetiracetam de 750 mg contienen el agente colorante laca amarillo crepúsculo (E110), que puede causar reacciones alérgicas.

Solución oral
La solución oral de levetiracetam 100 mg/ml incluye metil parahidroxibenzoato (E218) y propil parahidroxibenzoato (E216) que puede causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

También incluye maltitol líquido; los pacientes con extraños problemas hereditarios de intolerancia a la fructosa no deben tomar este producto medicinal.
Contiene glicerol, el cual puede causar dolor de cabeza, malestar estomacal y diarrea.

Solución para infusión
El concentrado para solución para infusión de levetiracetam 100 mg/ml contiene 0.83 mmol (o 19 mg) de sodio por vial. Debe ser tomado en consideración por los pacientes con una dieta controlada en sodio.

Embarazo y Lactancia:

Fertilidad

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1
SC 7341 - 1
CO-SC-7341-1

No se detectó un impacto sobre la fertilidad en estudios con animales. No hay datos clínicos disponibles, el riesgo potencial para los humanos se desconoce.
Embarazo
Levetiracetam no se recomienda durante el embarazo y en mujeres en edad reproductiva que puedan tener hijos que no utilicen anticonceptivos a menos que sea claramente necesario.
No hay datos adecuados del uso de levetiracetam en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva. El riesgo potencial para los humanos es desconocido.

Al igual que con otros medicamentos antiepilépticos, los cambios fisiológicos durante el embarazo pueden afectar la concentración de levetiracetam. Se ha observado una disminución en las concentraciones plasmáticas durante el embarazo. Esta disminución es más pronunciada durante el tercer trimestre (hasta 60% de la concentración inicial antes del embarazo). Se debe asegurar el manejo clínico adecuado de las mujeres embarazadas tratadas con levetiracetam. La suspensión de los tratamientos antiepilépticos puede resultar en exacerbación de la enfermedad y podría ser dañino para la madre y el feto.

Lactancia
Levetiracetam se excreta en la leche humana. Por lo tanto, no se recomienda amamantar.
Sin embargo, si se requiere de tratamiento con levetiracetam durante la lactancia, se deberá sopesar el beneficio/riesgo del tratamiento considerando la importancia de la lactancia.

- Reacciones Adversas

Datos de Ensayos Clínicos y Datos Post-Comercialización

Resumen del perfil de seguridad:

El perfil de eventos adversos presentado a continuación está basado en el análisis de estudios clínicos comparativos con placebo acumulados con todas las indicaciones estudiadas, con un total de 3,416 pacientes tratados con levetiracetam. Estos datos son complementados con el uso de levetiracetam en estudios de extensión sin anonimato correspondientes, así como con la experiencia post-comercialización. Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas fueron nasofaringitis, somnolencia, cefalea, fatiga y mareo. El perfil de seguridad de levetiracetam es generalmente similar entre los

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

grupos de edad (pacientes adultos y pediátricos) y entre las indicaciones para epilepsia aprobadas.

Las reacciones adversas están ordenadas bajos los encabezados de frecuencia usando la siguiente convención:
Muy común ≥1/10
Común ≥1/100 a <1/10
Poco común ≥1/1000 a <1/100
Rara ≥1/10000 a <1/1000
Muy rara <1/10000
Desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).
Infecciones e infestaciones
Muy común: nasofaringitis
Rara: infección
Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Poco común: trombocitopenia, leucopenia
Rara: pancitopenia, neutropenia, agranulocitosis
Trastornos del sistema inmune
Rara: reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS por sus siglas en inglés)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Común: anorexia
Poco común: peso disminuido, aumento de peso
Rara: hiponatriemia
Trastornos psiquiátricos
Común: depresión, hostilidad/agresión, ansiedad, insomnio, nerviosismo/irritabilidad
Poco común: intento de suicidio, ideación suicida, trastorno psicótico, comportamiento anormal, alucinación, reacción de ira, estado confusional, ataque de pánico, labilidad afectiva / cambios del estado de ánimo, agitación
Rara: suicidio consumado, trastorno de la personalidad, pensamiento anormal
Trastornos del sistema nervioso
Muy común: somnolencia, cefalea
Común: convulsión, trastorno del equilibrio, mareo, letargo, temblor
Poco común: amnesia, alteración de la memoria, coordinación anormal/ataxia, parestesia, alteración de la atención
Rara: coreoatetosis, discinesia, hiperquinesia
Trastornos oculares
Poco común: diplopía, visión borrosa
Trastornos del oído y del laberinto
Común: vértigo

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Común: tos
Trastornos gastrointestinales
Común: dolor abdominal, diarrea, dispepsia, vómito, náusea
Rara: pancreatitis
Trastornos hepatobiliares
Poco común: Prueba anormal de función hepática
Rara: Insuficiencia hepática, hepatitis

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Común: erupción
Poco común: alopecia, eczema, prurito,
Rara: necrólisis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Poco común: debilidad muscular, mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Común: astenia/fatiga
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos
Poco común: lesión
Descripción de reacciones adversas seleccionadas
El riesgo de anorexia es mayor cuando topiramato es co-administrado con levetiracetam. En varios casos de alopecia, se observó la recuperación cuando se descontinuó levetiracetam.
Se identificó supresión de médula ósea en algunos de los casos de pancitopenia.

Población Pediátrica:

En pacientes con edad de 4-16 años, un total de 645 pacientes habían sido tratados con levetiracetam en estudios comparativos con placebo y de extensión sin anonimato. 233 de estos pacientes se trataron con levetiracetam en estudios comparativos con placebo. En ambos rangos de edad pediátrica, estos datos son complementados con la experiencia post-comercialización del uso de levetiracetam.
El perfil de eventos adversos de levetiracetam es generalmente similar entre los grupos de edad y entre las indicaciones para epilepsia aprobadas. Los resultados de seguridad en pacientes pediátricos en estudios clínicos comparativos con placebo fueron consistentes con el perfil de seguridad de levetiracetam en adultos excepto por las reacciones adversas de comportamiento y psiquiátricas, las cuales fueron más comunes en niños que en adultos. En niños y adolescentes con edad de 4 a 16 años, se reportaron vómito (muy común, 11.2%), agitación (común, 3.4%), cambios de estado de ánimo (común, 2.1%), labilidad afectiva (común, 1.7%), agresión (común, 8.2%),

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

comportamiento anormal (común, 5.6%), y letargo (común, 3.9%) más frecuentemente que en otros rangos de edad o en el perfil de seguridad global.

Un estudio de doble anonimato, comparativo con placebo de seguridad pediátrica con un diseño de no inferioridad ha evaluado los efectos cognitivos y neuropsicológicos de levetiracetam en niños de 4 a 16 años de edad con convulsiones de inicio parciales. Se concluyó que levetiracetam no fue diferente (no inferior) del placebo en relación al cambio desde el inicio en la puntuación de Leiter-R Atención y Memoria, Compuesto de Evaluación de Memoria en la población por protocolo. Los resultados relacionados con el funcionamiento conductual y emocional indicaron un empeoramiento en los pacientes tratados con levetiracetam sobre el comportamiento agresivo, medido en una forma estandarizada y sistemática utilizando un instrumento validado (CBCL - Lista de Verificación de Comportamiento Infantil de Achenbach). Sin embargo, los sujetos que tomaron levetiracetam en el estudio sin anonimato de seguimiento a largo plazo, no experimentaron un empeoramiento, en promedio, en su funcionamiento conductual y emocional; en particular las medidas de la conducta agresiva no fueron peores que las iniciales.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para los productos de la referencia, así:

- Modificación en Contraindicaciones, precauciones o advertencias.
- Reacciones Adversas
- Inserto NCDS05 de fecha 20 de Diciembre de 2013
- Información para prescriber versión NCDS05 de fecha 20 de Diciembre de 2013

Nuevas Contraindicaciones:

Levetiracetam está contraindicado en:

- **Hipersensibilidad al levetiracetam o cualquier otro derivado de la pirrolidona o a cualquiera de los excipientes.**

Advertencias y precauciones

Suspensión definitiva:
De acuerdo con la práctica clínica vigente, si levetiracetam debe suspenderse se recomienda que sea retirado gradualmente (p.ej. en adultos y adolescentes que pesen más de 50 kg: decrementos de 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

semanas; en niños y adolescentes que pesen menos de 50 kg: el decremento en la dosis no debe exceder de 10 mg/kg dos veces al día cada dos semanas).

Deterioro renal o hepático:
La administración de levetiracetam a pacientes con deterioro renal puede requerir de ajuste de dosis. En pacientes con función hepática severamente deteriorada, se recomienda una evaluación de la función renal antes de la selección de la dosis

Depresión y/o ideación suicida:
Se han reportado suicidio, intento de suicidio, ideas y comportamiento suicida en pacientes tratados con agentes antiepilépticos (incluyendo levetiracetam). Un meta-análisis de los ensayos aleatorizados controlados con placebo de medicamentos antiepilépticos ha mostrado un riesgo ligeramente mayor de pensamientos y comportamiento suicida. El mecanismo de este riesgo es desconocido.

Por lo tanto se deberá vigilar a los pacientes para signos de depresión y/o ideas y comportamiento suicida y se deberá tomar en consideración un tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) que busquen atención médica si emergen signos de depresión y/o ideas o comportamiento suicida.

Población pediátrica:
La formulación en tabletas no está adaptada para su uso en lactantes y niños menores de 6 años de edad. Los datos disponibles en niños no sugieren un impacto sobre el crecimiento y la pubertad. Sin embargo, los efectos a largo plazo sobre el aprendizaje, inteligencia, crecimiento, función endocrina, pubertad y fertilidad en niños siguen siendo desconocidos.

Excipientes:

<u>Tabletas recubiertas</u>
Las tabletas recubiertas de levetiracetam de 750 mg contienen el agente colorante laca amarillo crepúsculo (E110), que puede causar reacciones alérgicas.

<u>Solución oral</u>
La solución oral de levetiracetam 100 mg/ml incluye metil parahidroxibenzoato (E218) y propil parahidroxibenzoato (E216) que puede causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

También incluye maltitol líquido; los pacientes con extraños problemas hereditarios de intolerancia a la fructosa no deben tomar este producto medicinal. Contiene glicerol, el cual puede causar dolor de cabeza, malestar estomacal y diarrea.

Solución para infusión

El concentrado para solución para infusión de levetiracetam 100 mg/mL contiene 0.83 mmol (o 19 mg) de sodio por vial. Debe ser tomado en consideración por los pacientes con una dieta controlada en sodio.

Embarazo y Lactancia:

Fertilidad

No se detectó un impacto sobre la fertilidad en estudios con animales. No hay datos clínicos disponibles, el riesgo potencial para los humanos se desconoce.

Embarazo

Levetiracetam no se recomienda durante el embarazo y en mujeres en edad reproductiva que puedan tener hijos que no utilicen anticonceptivos a menos que sea claramente necesario.

No hay datos adecuados del uso de levetiracetam en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva. El riesgo potencial para los humanos es desconocido.

Al igual que con otros medicamentos antiepilépticos, los cambios fisiológicos durante el embarazo pueden afectar la concentración de levetiracetam. Se ha observado una disminución en las concentraciones plasmáticas durante el embarazo. Esta disminución es más pronunciada durante el tercer trimestre (hasta 60% de la concentración inicial antes del embarazo). Se debe asegurar el manejo clínico adecuado de las mujeres embarazadas tratadas con levetiracetam. La suspensión de los tratamientos antiepilépticos puede resultar en exacerbación de la enfermedad y podría ser dañino para la madre y el feto.

Lactancia

Levetiracetam se excreta en la leche humana. Por lo tanto, no se recomienda amamantar.

Sin embargo, si se requiere de tratamiento con levetiracetam durante la lactancia, se deberá sopesar el beneficio/riesgo del tratamiento considerando la importancia de la lactancia.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

- Reacciones Adversas

Datos de Ensayos Clínicos y Datos Post-Comercialización

Resumen del perfil de seguridad:

El perfil de eventos adversos presentado a continuación está basado en el análisis de estudios clínicos comparativos con placebo acumulados con todas las indicaciones estudiadas, con un total de 3,416 pacientes tratados con levetiracetam. Estos datos son complementados con el uso de levetiracetam en estudios de extensión sin anonimato correspondientes, así como con la experiencia post-comercialización. Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas fueron nasofaringitis, somnolencia, cefalea, fatiga y mareo. El perfil de seguridad de levetiracetam es generalmente similar entre los grupos de edad (pacientes adultos y pediátricos) y entre las indicaciones para epilepsia aprobadas.

Las reacciones adversas están ordenadas bajos los encabezados de frecuencia usando la siguiente convención:
Muy común ≥1/10
Común ≥1/100 a <1/10
Poco común ≥1/1000 a <1/100
Rara ≥1/10000 a <1/1000
Muy rara <1/10000
Desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Infecciones e infestaciones
Muy común: nasofaringitis
Rara: infección

Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Poco común: trombocitopenia, leucopenia
Rara: pancitopenia, neutropenia, agranulocitosis

Trastornos del sistema inmune
Rara: reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS por sus siglas en inglés)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Común: anorexia
Poco común: peso disminuido, aumento de peso
Rara: hiponatriemia

Trastornos psiquiátricos
Común: depresión, hostilidad/agresión, ansiedad, insomnio, nerviosismo/irritabilidad
Poco común: intento de suicidio, ideación suicida, trastorno psicótico, comportamiento anormal, alucinación, reacción de ira, estado confusional, ataque de pánico, labilidad afectiva / cambios del estado de ánimo, agitación
Rara: suicidio consumado, trastorno de la personalidad, pensamiento anormal

Trastornos del sistema nervioso
Muy común: somnolencia, cefalea
Común: convulsión, trastorno del equilibrio, mareo, letargo, temblor
Poco común: amnesia, alteración de la memoria, coordinación anormal/ataxia, parestesia, alteración de la atención
Rara: coreoatetosis, discinesia, hiperquinesia

Trastornos oculares
Poco común: diplopía, visión borrosa

Trastornos del oído y del laberinto
Común: vértigo

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Común: tos

Trastornos gastrointestinales
Común: dolor abdominal, diarrea, dispepsia, vómito, náusea
Rara: pancreatitis

Trastornos hepatobiliares
Poco común: Prueba anormal de función hepática
Rara: Insuficiencia hepática, hepatitis

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Común: erupción
Poco común: alopecia, eczema, prurito,

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Rara: necrólisis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Poco común: debilidad muscular, mialgia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Común: astenia/fatiga

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos
Poco común: lesión
Descripción de reacciones adversas seleccionadas
El riesgo de anorexia es mayor cuando topiramato es co-administrado con levetiracetam. En varios casos de alopecia, se observó la recuperación cuando se descontinuó levetiracetam.
Se identificó supresión de médula ósea en algunos de los casos de pancitopenia.

Población Pediátrica:

En pacientes con edad de 4-16 años, un total de 645 pacientes habían sido tratados con levetiracetam en estudios comparativos con placebo y de extensión sin anonimato. 233 de estos pacientes se trataron con levetiracetam en estudios comparativos con placebo. En ambos rangos de edad pediátrica, estos datos son complementados con la experiencia post-comercialización del uso de levetiracetam.
El perfil de eventos adversos de levetiracetam es generalmente similar entre los grupos de edad y entre las indicaciones para epilepsia aprobadas. Los resultados de seguridad en pacientes pediátricos en estudios clínicos comparativos con placebo fueron consistentes con el perfil de seguridad de levetiracetam en adultos excepto por las reacciones adversas de comportamiento y psiquiátricas, las cuales fueron más comunes en niños que en adultos. En niños y adolescentes con edad de 4 a 16 años, se reportaron vómito (muy común, 11.2%), agitación (común, 3.4%), cambios de estado de ánimo (común, 2.1%), labilidad afectiva (común, 1.7%), agresión (común, 8.2%), comportamiento anormal (común, 5.6%), y letargo (común, 3.9%) más frecuentemente que en otros rangos de edad o en el perfil de seguridad global.

Un estudio de doble anonimato, comparativo con placebo de seguridad pediátrica con un diseño de no inferioridad ha evaluado los efectos cognitivos y

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

neuropsicológicos de levetiracetam en niños de 4 a 16 años de edad con convulsiones de inicio parciales. Se concluyó que levetiracetam no fue diferente (no inferior) del placebo en relación al cambio desde el inicio en la puntuación de Leiter-R Atención y Memoria, Compuesto de Evaluación de Memoria en la población por protocolo. Los resultados relacionados con el funcionamiento conductual y emocional indicaron un empeoramiento en los pacientes tratados con levetiracetam sobre el comportamiento agresivo, medido en una forma estandarizada y sistemática utilizando un instrumento validado (CBCL - Lista de Verificación de Comportamiento Infantil de Achenbach). Sin embargo, los sujetos que tomaron levetiracetam en el estudio sin anonimato de seguimiento a largo plazo, no experimentaron un empeoramiento, en promedio, en su funcionamiento conductual y emocional; en particular las medidas de la conducta agresiva no fueron peores que las iniciales.

3.4.18. VOLIBRIS® 5 mg
VOLIBRIS® 10 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20001583/20001582
Radicado : 2014089204
Fecha : 2014/07/21
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene ambrisentan 5 mg
Cada tableta recubierta contiene ambrisentan 10 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Volibris 5 mg/ Volibris® 10 mg tabletas recubiertas: Tratamiento de la hipertensión pulmonar (HTP) clasificada por la organización mundial de la salud como clase II y III para mejorar la capacidad del ejercicio, disminuir los síntomas HTTP y retrasar el empeoramiento clínico

Volibris 5 mg: Hipersensibilidad al medicamento o a cualquiera de sus componentes. No administrar a mujeres embarazadas porque puede causar daño fetal. Se ha observado disminución de hemoglobina en las primeras semanas. Se debe determinar valores de hemoglobina al inicio, al mes y después periódicamente. Se debe evaluar la función

hepática antes de la iniciación de ambrisentan. Se recomienda monitoreo mensual de las aminotransferasas. Moderado edema periférico. Menores de 18 años, lactancia y disfunción hepática.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento o a cualquiera de sus componentes. No administrar a mujeres embarazadas porque puede causar daño fetal. Se ha observado disminución de hemoglobina en las primeras semanas. Se debe determinar valores de hemoglobina al inicio, al mes y después periódicamente. Se debe evaluar la función hepática antes de la iniciación de ambrisentan. Se recomienda monitoreo mensual de las aminotransferasas. Moderado edema periferico. Menores de 18 años, lactancia y disfunción hepática. Ambrisentan está contraindicado en mujeres embarazadas. Hipersensibilidad al medicamento o cualquiera de sus componentes. Ambrisentan está contraindicado en fibrosis pulmonar idiopática (FPI) con o sin hipertensión pulmonar secundaria.

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

- Modificación advertencias
- Interacciones
- Inserto versión CCDS 12.1 (29-ABR-2014)
-Información para el prescriptor versión CCDS 12.1 (29-ABR-2014)

Nuevas Advertencias y Precauciones Especiales Para Uso:

<u>Deterioro Hepático:</u>

Se han observado elevaciones de las enzimas hepáticas con antagonistas de los receptores de endotelina ERA (consultar Propiedades Farmacodinámicas). 2,3 Supervisar las pruebas de función hepática como se indica clínicamente. Si las aminotransferasas (alanina aminotransferasa, ALT o aspartato aminotransferasa, AST) son mayores que 3 veces el límite superior normal, no se recomienda el inicio de ambrisentan.

Los pacientes con insuficiencia cardiaca derecha significativa clínicamente, enfermedad hepática pre-existente, elevaciones previas de aminotransferasas debido a medicamentos o a la toma de medicamentos concurrentes que se sabe que elevan las aminotransferasas pueden incrementar el riesgo de desarrollar elevación de

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

aminotransferasas en ambrisentan. La supervisión de aminotransferasas deberá tener lugar conforme se indica clínicamente.
Si los pacientes desarrollan elevaciones de aminotransferasas significativas clínicamente o si las elevaciones de aminotransferasa están acompañadas de signos y síntomas de lesión hepática (por ejemplo, ictericia), se deberá suspender la terapia con ambrisentan.

En pacientes sin síntomas clínicos de lesión hepática o de ictericia debe ser considerado el reinicio de ambrisentan después de la resolución de las anormalidades de enzimas hepáticas.
Se sabe que ocurre daño hepático y hepatitis autoinmune en pacientes con PAH y frecuentemente se han encontrado autoanticuerpos en IPAH (PAH Idiopática). Casos consistentes con hepatitis autoinmune, incluyendo la posible exacerbación de hepatitis autoinmune subyacente, y se ha reportado daño hepático con la terapia de ambrisentan, aunque aún no está clara la contribución de ambrisentan en esos eventos. Por lo tanto, se debe observar clínicamente a los pacientes para signos de daño hepático y se debe tener precaución cuando se use ambrisentan solo o concomitantemente con otros medicamentos que se sepa están asociados a daño debido a que no se sabe si hay un efecto aditivo de ambrisentan con esos agentes. Debe optimizarse el manejo de la hepatitis autoinmune en pacientes con PAH previamente al inicio y durante el tratamiento con ambrisentan. Se debe descontinuar ambrisentan si los pacientes desarrollan signos o síntomas de hepatitis, o sufren exacerbación de hepatitis autoinmune existente.

Otras ERA se han asociado con las elevaciones aminotransferasa (AST, ALT), hepatotoxicidad, y casos de insuficiencia hepática. En pacientes que desarrollan insuficiencia hepática después del inicio de ambrisentan se deberá investigar completamente la causa de la lesión hepática. Suspenda ambrisentan si las elevaciones de aminotransferasas hepáticas son >5x ULN o si las elevaciones están acompañadas de bilirrubina >2x ULN, o en caso que se excluyan los signos y síntomas de disfunción hepática y otras causas.

Cambios Hematológicos

Se han observado reducciones en concentraciones de hemoglobina y hematocritos con ERA incluyendo ambrisentan, y ha habido casos en donde esto ha resultado en anemia, requiriendo transfusión algunas veces. Se observaron disminuciones de hemoglobina y hematocrito en los estudios clínicos dentro de las primeras semanas de terapia y generalmente se estabilizaron posteriormente. 1, 2, 3La disminución promedio en hemoglobina desde la línea basal hasta el final del tratamiento fue de 0.8 g/dl para

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

pacientes que están recibieron ambrisentan en los estudios controlados con placebo de 12 semanas.3 Las disminuciones promedio a partir de la basal (variando desde 0.9 a 1.2 g/dL) en las concentraciones de hemoglobina persistieron durante los 4 años de tratamiento con ambrisentan en la extensión a largo plazo de los estudios clínicos piloto Fase 3.

Se recomienda que se mida la hemoglobina antes del inicio de ambrisentan, de nuevo al mes y posteriormente de forma periódica. El inicio de la terapia con ambrisentan no se recomienda en pacientes con anemia clínicamente significativa. En caso de que se observe una disminución clínicamente significativa en hemoglobina durante la terapia y se hayan excluido otras causas, deberá considerarse la descontinuación de ambrisentan.

Retención de Líquidos

Se ha observado edema periférico con ERA, incluyendo ambrisentan. El edema periférico puede ser también una consecuencia clínica de PAH. La mayoría de los casos de edema periférico en estudios clínicos con ambrisentan fueron de leves a moderados en severidad, aunque éste ocurrió con mayor frecuencia y severidad en pacientes ancianos.

Se han recibido reportes post-comercialización de retención de líquidos ocurridos dentro de unas semanas después de comenzar ambrisentan, y en algunos casos, han requerido la intervención de un diurético o de hospitalización por manejo de fluidos o insuficiencia cardíaca descompensada. Si los pacientes tienen sobrecarga de líquidos pre-existente, esto deberá ser manejado de manera clínicamente apropiada antes de comenzar con ambrisentan.

Si durante la terapia con ambrisentan se desarrolla retención de líquidos clínicamente significativa, con o sin aumento de peso asociado, deberán tomarse nuevas evaluaciones para determinar la causa, tales como insuficiencia cardíaca subyacente o ambrisentan, y la posible necesidad para tratamiento específico o descontinuación de terapia con ambrisentan.

Enfermedad Pulmonar Venooclusiva:

Si los pacientes desarrollan edema pulmonar agudo durante el inicio de la terapia con agentes vasodilatadores, como algún antagonista de los receptores endoteliales, se deberá contemplar la posibilidad de que desarrollen enfermedad pulmonar venooclusiva.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

- Nuevas Interacciones:

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Ambrisentan se metaboliza principalmente por glucuronidación y en menor medida por metabolismo oxidativo, principalmente por CYP3A y en menor medida por CYP2C19.

Ambrisentan no inhibe ni induce las enzimas metabolizadoras farmacológicas fase I y II a una concentración clínicamente relevante en estudios no clínicos, sugiriendo un bajo potencial de ambrisentan para alterar el perfil de los fármacos metabolizados por estas vías
El potencial de ambrisentan para inducir actividad CYP3A4 fue explorado en voluntarios saludables, con resultados que sugieren una falta de efecto inductivo de ambrisentan en la isoenzima CYP3A4.

La coadministración de ambrisentan y ciclosporina A (un inhibidor de la P-glucoproteína [P-gp] y un polipéptido transportador de aniones orgánicos [OATP]) en estado estacionario produjo un incremento de dos veces en el nivel de exposición al ambrisentan en voluntarios sanos. Por lo tanto, la dosis de ambrisentan debe limitarse a 5 mg una vez al día, cuando se coadministre con ciclosporina A. No se observó ningún efecto clínicamente relevante del ambrisentan en el nivel de exposición a la ciclosporina A

La administración en estado estable de ketoconazol (un inhibidor fuerte de CYP3A4) no resultó en incremento clínicamente significativo en la exposición a ambrisentan.

La coadministración de rifampina (un inhibidor de la OATP, un potente inductor de la CYP3A y 2C19, y un inductor de la P-gp y las uridino-difosfo-glucuronosiltransferasas [UGTs]) se asoció con un incremento transitorio (de aproximadamente 2 veces) en el nivel de exposición al ambrisentan, después de la administración de dosis iniciales en voluntarios sanos. Sin embargo, por el día 7, la administración de rifampina en estado estacionario no tuvo efectos clínicamente relevantes en el grado de exposición al ambrisentan. No se requiere ajustar la dosis de ambrisentan cuando éste se coadministra con rifampina

La co-administración de ambrisentan con 100 mg de ritonavir una vez al día (un inhibidor de CYP3A, P-gp, y OATP) en voluntarios sanos no tuvo un efecto significativo en la farmacocinética de ambrisentan o ritonavir

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

La co-administración de tacrolimus (un substrato de CYP3A y P-gp, y semejante a un inhibidor de UGTs) en voluntarios sanos no tuvo efecto en la farmacocinética de ambrisentan.

La co-administración de ambrisentan con micofenolato mofetilo (MMF), el cual es primariamente metabolizado por glucuronización por las mismas enzimas UGT que ambrisentan, no tuvo efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de ambrisentan o MMF en voluntarios sanos.

En los estudios clínicos de pacientes con PAH, la coadministración de ambrisentan y omeprazol (un inhibidor de CYP2C19) no afectó significativamente la farmacocinética de ambrisentan.

La coadministración de ambrisentan con un inhibidor de fosfodiesterasa, ya sea sildenafil o tadalafil (ambos sustratos de CYP3A4) en voluntarios saludables, no afectó significativamente la farmacocinética del inhibidor de fosfodiesterasa o ambrisentan.

En un estudio clínico en sujetos saludables, la dosis de estado estable con ambrisentan 10 mg no afectó significativamente la farmacocinética de dosis única del etinilestradiol y componentes de noretindrona de anticonceptivos orales combinados. Basándose en este estudio farmacocinético, no se espera que ambrisentan afecte significativamente la exposición a anticonceptivos basados en progesterona o estrógeno.

Ambrisentan no tuvo efecto sobre la farmacocinética en estado estable ni sobre la actividad anticoagulante de warfarina en un estudio de voluntarios saludables.

La warfarina tampoco tuvo efectos clínicamente significativos en la farmacocinética de ambrisentan. Además, en estudios clínicos en pacientes con PAH, ambrisentan no tuvo efecto general en la dosis semanal de anticoagulante tipo warfarina, tiempo de protrombina (PT) y relación normalizada internacional (INR).

In vitro, ambrisentan no tiene efecto inhibitorio sobre el eflujo mediado por P-gp de digoxina y es un sustrato para el eflujo mediado por P-gp. Estudios adicionales in vitro en hepatocitos de ratas y humanos no mostraron evidencia del ambrisentan para inhibición del co-transportador de taurocolato de sodio (NTCP), bomba exportadora de anión orgánico (OATP), bomba exportadora de sal biliar (BSEP) ni resistencia multi-fármaco relacionada con la proteína 2 (MRP2). De forma

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

consistente con los resultados en hepatocitos aislados, los estudios que usaron líneas celulares transfectadas con los genes transportadores humanos mostraron que ambrisentan no inhibe P-gp, la proteína receptora de cáncer mamario (BRCP), MRO2 o BSEP a concentraciones de hasta 100µM. Ambrisentan mostró débil inhibición in vitro en estos experimentos de OATP1B1, OATP1B3 y del co-transportador de taurocolato de sodio (NTCP), con IC50 valores de 47µM, 45µM y aproximadamente 100 µM respectivamente. Los estudios *in vitro* en hepatocitos de ratas también mostraron que ambrisentan no indujo expresión proteínica en P-gp, BSEP o MRP2.

La administración en estado estable de ambrisentan en voluntarios saludables no tuvo efectos clínicamente relevantes en la farmacocinética de dosis única de digoxina, un sustrato para P-gp.

Experiencia post-comercialización

Además de las reacciones adversas identificadas en los estudios clínicos, las siguientes reacciones adversas fueron identificadas durante el uso posterior a la aprobación de ambrisentan. Ya que estos eventos han sido reportados voluntariamente desde una población con un tamaño desconocido, no se pueden realizar estimaciones de frecuencia.

Trastornos en sangre y tejido linfático:

Desconocido: Anemia requiriendo transfusión

Trastornos del sistema nervioso:
Desconocido: Mareo

Trastornos Cardíacos:
Desconocido: Insuficiencia cardíaca (asociada con retención de líquidos)
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales:
Desconocido: Disnea
Se han reportado casos de empeoramiento de disnea de etiología no clara poco tiempo después de haber empezado la terapia con ambrisentan.

Trastornos Gastrointestinales:
Desconocido: Nausea, vomito

Trastornos Hepatobiliares:

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Común: Aumento de transaminasas hepáticas
Desconocido: Daño hepático, hepatitis autoinmune
Se han reportado casos de hepatitis autoinmune, incluyendo casos de exacerbación de hepatitis autoinmune, y daño hepático de etiología poco clara durante la terapia con ambrisentan.

Trastornos generales y en el sitio de administración:
Desconocido: Astenia, fatiga

Trastornos Oculares:
Desconocidos: alteraciones visuales (lo que incluye visión borrosa, afección de la vista)

Propiedades farmacocinéticas

Absorción:
Ambrisentan se absorbe rápidamente en humanos. Las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) de ambrisentan ocurren típicamente alrededor de 1.5 horas después de la administración oral tanto en ayunas como sin ayunas. C_{max} y el área bajo la curva de tiempo - concentración plasmática (AUC) aumentan proporcionalmente a la dosis sobre el rango de dosis terapéutica. El estado estable generalmente se logra después de 4 días de dosis repetida.

Un estudio de efecto alimenticio, en donde se involucró la administración de ambrisentan a voluntarios saludables bajo condiciones de ayuno y con comida rica en grasas, indicó que la C_{max} disminuyó en un 12% mientras que el AUC permaneció sin cambios. Esta disminución en la concentración del pico no es clínicamente significativa, y por tanto ambrisentan puede ser administrado con o sin comida.

Distribución:

Ambrisentan se enlaza altamente a proteína plasmática. El enlace a proteína plasmática in vitro de ambrisentan fue, en promedio, 98.8% e independiente de la concentración sobre el rango de 0.2 - 20 microgramos/mL. Ambrisentan está principalmente enlazado a albúmina (96.5%) y en menor medida a α 1-ácido glicoproteína.

La distribución de ambrisentan en los glóbulos rojos es baja, con una proporción promedio de sangre: plasma de 0.57 y 0.61 en hombres y mujeres, respectivamente.

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Metabolismo:
Ambrisentan se glucuroniza mediante varias enzimas UGT (UGT1A9S, UGT2B7S y UGT1A3S) para formar glucuronido de ambrisentan. Ambrisentan se somete también a metabolismos oxidativos, principalmente mediante CPY3A4 y en menor medida mediante CYP3A5 y CYP2C19, para formar 4-hidroximetil ambrisentan, el cual se glucuroniza adicionalmente a 4-hidroximetil ambrisentan glucuronida. En plasma, el AUC de 4-hidroximetil ambrisentan representa aproximadamente el 4% relativo al AUC de ambrisentan original. Además, la afinidad de enlace de 4-hidroxymetil ambrisentan para el receptor ET_A humano es más de 100 veces menor que ambrisentan. Por lo tanto, no se espera que 4-hidroxymetil ambrisentan contribuya a la actividad farmacológica de ambrisentan.

Los estudios *in vitro* que utilizaron cultivo de hepatocito humano y de rata han demostrado que ambrisentan es un sustrato posible para el transportador de afluencia hepática OATP y el transportador de eflujo P-gp, pero no para la afluencia hepática o eflujo de proteína co-transportadora de taurocolato de sodio (NTCP) o bomba exportadora de sal biliar (BSEP), respectivamente.

Los datos *in vitro* indican que ambrisentan no muestra una inhibición marcada de UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 o las enzimas del citocromo P450 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 a concentraciones de hasta 300 µM. Además, los estudios *in vitro* que usan líneas celulares transfectadas con los genes transportadores humanos mostraron que ambrisentan no inhibe (P-gp), (BCRP), (MRP2) o (BSEP) a concentraciones de hasta 100 µM.

Ambrisentan mostró inhibición *in vitro* débil de OATP1B1, OATP1B3 y cotransportador de taurocolato sódico (NTCP) con valores IC50 de 47 µM, 45 µM, y aproximadamente 100 µM. Estudios *in vitro* en hepatocitos de rata y humanos no mostraron evidencia de inhibición de ambrisentan de NTCP, OATP, BSEP y MRP2. Asimismo, ambrisentan no induce la expresión proteínica de MRP2, P-pg o BSEP en hepatocitos de rata. Tomados en conjunto, los datos *in vitro* sugieren que no sería de esperarse que ambrisentan, a concentraciones clínicamente relevantes,tuviera un efecto sobre UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 o enzimas del citocromo P450 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 o transporte vía BSEP, BCRP, P-gp, MRP2,OATP1B1/3, o NTCP.

En voluntarios sanos, se estudiaron los efectos producidos por la dosificación repetida de ciclosporina A (100 – 150 mg dos veces al día) en el perfil farmacocinético en estado estacionario del ambrisentan (5 mg una vez al día), así

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

como los efectos producidos por la dosificación repetida de ambrisentan (5 mg una vez al día) en el perfil farmacocinético en estado estacionario de la ciclosporina A (100 – 150 mg dos veces al día). La C_{max} y el $AUC_{(0-\tau)}$ del ambrisentan experimentaron un incremento (48% y 121%, respectivamente) en presencia de múltiples dosis de ciclosporina A. Con base en estos cambios, la dosis de ambrisentan debe limitarse a 5 mg una vez al día, cuando se coadministre con ciclosporina A. Sin embargo, la administración de dosis múltiples de ambrisentan no tuvo efectos clínicamente relevantes en el nivel de exposición a la ciclosporina A, por lo cual no es necesario ajustar la dosis de ciclosporina A.

Se investigó en 16 voluntarios saludables los efectos de la dosis repetida de ketoconazol (400 mg una vez al día) en la farmacocinética de dosis única de ambrisentan 10 mg. Las exposiciones de ambrisentan según se midió mediante $AUC_{(0\text{-inf})}$ y C_{max} se incrementaron en 35% y 20%, respectivamente. Es improbable que este cambio en la exposición tenga alguna relevancia clínica y por lo tanto ambrisentan puede ser coadministrado con ketoconazol. Con base en los resultados de este estudio, no se requiere ajustar la dosis de ambrisentan cuando éste se coadministra con inhibidores de la CYP3A.

En voluntarios sanos, se estudiaron los efectos producidos por la dosificación repetida y aguda de rifampina (600 mg una vez al día) en el perfil farmacocinético en estado estacionario del ambrisentan (10 mg una vez al día). Después de la administración de dosis iniciales de rifampina, se observó un incremento transitorio en el $AUC_{(0-\tau)}$ de ambrisentan (87% y 79% después de la primera y la segunda dosis de rifampina, respectivamente). Sin embargo, por el día 7, no hubo efectos clínicamente relevantes en el nivel de exposición al ambrisentan, después de la administración de dosis múltiples de rifampina. No se requiere ajustar la dosis de ambrisentan cuando éste se coadministra con rifampina.

En voluntarios sanos, se estudio el efecto de ritonavir en el estado de equilibrio farmacocinético de ambrisentan, y el efecto de ambrisentan en el estado de equilibrio farmacocinético de ritonavir. La co-administración de ritonavir (100 mg una vez al día) con ambrisentan (5 mg una vez al día) durante diez días resultó en un ligero cambio en ambrisentan, con un 7% de aumento en C_{max} y un 5% de disminución en $AUC_{(0-\tau)}$ de ambrisentan. No se observe un cambio significativo en ritonavir (C_{max} o $AUC_{(0-\tau)}$) cuando se co-administró con ambrisentan. Basado en estos resultados, ritonavir no tuvo efecto significativo en la farmacocinética de ambrisentan, y ambrisentan no tuvo efecto significativo en la farmacocinética de ritonavir a las dosis probadas.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

En voluntarios sanos, se estudio el efecto de tacrolimus en el estado de equilibrio farmacocinético de ambrisentan. La co-administración de tacrolimus (a una dosis oral de 0.05 mg/kg dos veces al día) con ambrisentan (5 mg una vez al día) durante seis días resultó en una disminución de 3% en C_{max} y sin cambios en $AUC_{(0–T)}$ de ambrisentan, indicando que tacrolimus no tiene efecto en la farmacocinética de ambrisentan.

En voluntarios sanos, se estudio el efecto de micofenolato mofetilo (MMF) en el estado de equilibrio farmacocinético de ambrisentan, y el efecto de ambrisentan en el estado de equilibrio farmacocinético de los metabolitos de MMF ácido micofenólico (MPA) y glucoronido del ácido micofenólico (MPAG). La co-administration de MMF (1000 mg dos veces al día) con ambrisentan (5 mg una vez al día) durante cinco días resultó en una ligera disminución en ambrisentan, con una disminución de 8% y 4% en C_{max} y $AUC_{(0–T)}$ de ambrisentan, respectivamente. No se observaron cambios significativos en los parámetros farmacocinéticos en estado de equilibrio de MPA o MPAG (C_{max} o $AUC_{(0–T)}$) cuando MMF se co-administró con ambrisentan, con la excepción de un aumento estadísticamente significativo de 14% en C_{max} de MPA. Este pequeño aumento estadísticamente significativo no se consideró como clínicamente relevante. Basado en estos resultados, MMF no tiene efecto significativo en la farmacocinética de ambrisentan, y ambrisentan no tiene efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de los metabolitos MPA o MPAG de MMF

Se investigó en 19 voluntarios saludables el efecto de dosis de 7 días de sildenafil (20 mg tres veces al día) sobre la farmacocinética de una dosis única de ambrisentan, y los efectos de dosis de 7 días de ambrisentan (10 mg una vez al día) en la farmacocinética de una dosis única de sildenafil. No hubo ningún otro cambio en los parámetros farmacocinéticos de sildenafil, N-desmetil-sildenafil y ambrisentan, con excepción de un incremento del 13% en C_{max} de sildenafil después de la coadministración con ambrisentan. Este ligero aumento en C_{max} de sildenafil no se considera clínicamente relevante.

La administración concomitante de una dosis única de ambrisentan (10 mg) no tuvo efectos clínicamente relevantes en la farmacocinética de ambrisentan ni en su metabolito, 4 hidroximetil ambrisentan en voluntarios saludables que recibieron tadalafil (40 mg una vez al día). De manera similar, la farmacocinética de dosis única de tadalafil (40 mg) no estuvo afectada por dosis múltiples de ambrisentan (10 mg una vez al día).

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Se estudió en mujeres voluntarias saludables el efecto de dosis de 12 días con ambrisentan (10 mg una vez al día) sobre la farmacocinética de una dosis única de anticonceptivo oral con contenido de 1 mg de noretindrona y 35 microgramos de etinil estradiol. La C_{max} y el $AUC_{(0-\infty)}$ disminuyeron ligeramente para etinil estradiol (8% y 4%, respectivamente), y aumentaron ligeramente para noretindrona (13% y 14%, respectivamente). Estos cambios en la exposición a etinil estradiol o noretindrona fueron pequeños y es improbable que sean clínicamente significativos.

Se investigó en 20 voluntarios saludables los efectos de ambrisentan en estado estable (10 mg una vez al día) sobre la farmacocinética y farmacodinamia de una dosis única de warfarina (25 mg), según se midió mediante tiempo de protrombina (PT) y relación normalizada internacional (INR). Ambrisentan no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética o la farmacodinamia de warfarina. De manera similar, la coadministración con warfarina no afecta la farmacocinética de ambrisentan.

Se estudió en 15 voluntarios saludables el efecto de dosis repetida de ambrisentan (10 mg) sobre la farmacocinética de digoxina de dosis única. Las dosis múltiples de ambrisentan resultaron en ligeros aumentos en $AUC_{0\text{-última}}$ de digoxina y concentraciones mínimas, e incremento de 29% en C_{max} de digoxina. El incremento en la exposición de digoxina observado en presencia de dosis múltiples de ambrisentan no se considera clínicamente relevante, y ningún ajuste de dosis de ambrisentan estará garantizado.
Eliminación:

Ambrisentan y sus metabolitos son eliminados principalmente en la bilis después del metabolismo extra-hepático y/o hepático. En las heces, el 40% de la dosis se recupera como ambrisentan original y el 21% como el 4-hidroximetil ambrisentan. Aproximadamente el 22% de la dosis administrada se recupera en la orina después de la administración oral, siendo que el 3.3% es ambrisentan sin cambios y la parte restante aparece como metabolitos glucurónidos. La vida media de eliminación plasmática en estado estable cayó en un rango de 13.6 a 16.5 horas en voluntarios saludables y de 12.9 a 17.9 horas en pacientes con PAH.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para los productos de la referencia, así:

- Modificación Advertencias y Precauciones
- Interacciones

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

- Inserto versión CCDS 12.1 (29-ABR-2014)
-Información para el prescriptor versión CCDS 12.1 (29-ABR-2014)

Nuevas Advertencias y Precauciones Especiales Para Uso:

<u>Deterioro Hepático:</u>

Se han observado elevaciones de las enzimas hepáticas con antagonistas de los receptores de endotelina ERA (consultar Propiedades Farmacodinámicas). 2,3 Supervisar las pruebas de función hepática como se indica clínicamente. Si las aminotransferasas (alanina aminotransferasa, ALT o aspartato aminotransferasa, AST) son mayores que 3 veces el límite superior normal, no se recomienda el inicio de ambrisentan.

Los pacientes con insuficiencia cardiaca derecha significativa clínicamente, enfermedad hepática pre-existente, elevaciones previas de aminotransferasas debido a medicamentos o a la toma de medicamentos concurrentes que se sabe que elevan las aminotransferasas pueden incrementar el riesgo de desarrollar elevación de aminotransferasas en ambrisentan. La supervisión de aminotransferasas deberá tener lugar conforme se indica clínicamente.

Si los pacientes desarrollan elevaciones de aminotransferasas significativas clínicamente o si las elevaciones de aminotransferasa están acompañadas de signos y síntomas de lesión hepática (por ejemplo, ictericia), se deberá suspender la terapia con ambrisentan.

En pacientes sin síntomas clínicos de lesión hepática o de ictericia debe ser considerado el reinicio de ambrisentan después de la resolución de las anormalidades de enzimas hepáticas.

Se sabe que ocurre daño hepático y hepatitis autoinmune en pacientes con PAH y frecuentemente se han encontrado autoanticuerpos en IPAH (PAH Idiopática). Casos consistentes con hepatitis autoinmune, incluyendo la posible exacerbación de hepatitis autoinmune subyacente, y se ha reportado daño hepático con la terapia de ambrisentan, aunque aún no está clara la contribución de ambrisentan en esos eventos.
Por lo tanto, se debe observar clínicamente a los pacientes para signos de daño hepático y se debe tener precaución cuando se use ambrisentan solo o concomitantemente con otros medicamentos que se sepa están asociados a daño debido a que no se sabe si hay un efecto aditivo de ambrisentan con esos

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

agentes. Debe optimizarse el manejo de la hepatitis autoinmune en pacientes con PAH previamente al inicio y durante el tratamiento con ambrisentan. Se debe descontinuar ambrisentan si los pacientes desarrollan signos o síntomas de hepatitis, o sufren exacerbación de hepatitis autoinmune existente.

Otras ERA se han asociado con las elevaciones aminotransferasa (AST, ALT), hepatotoxicidad, y casos de insuficiencia hepática. En pacientes que desarrollan insuficiencia hepática después del inicio de ambrisentan se deberá investigar completamente la causa de la lesión hepática. Suspenda ambrisentan si las elevaciones de aminotransferasas hepáticas son >5x ULN o si las elevaciones están acompañadas de bilirrubina >2x ULN, o en caso que se excluyan los signos y síntomas de disfunción hepática y otras causas.

Cambios Hematológicos

Se han observado reducciones en concentraciones de hemoglobina y hematocritos con ERA incluyendo ambrisentan, y ha habido casos en donde esto ha resultado en anemia, requiriendo transfusión algunas veces. Se observaron disminuciones de hemoglobina y hematocrito en los estudios clínicos dentro de las primeras semanas de terapia y generalmente se estabilizaron posteriormente. La disminución promedio en hemoglobina desde la línea basal hasta el final del tratamiento fue de 0.8 g/dL para pacientes que están recibieron ambrisentan en los estudios controlados con placebo de 12 semanas.3 Las disminuciones promedio a partir de la basal (variando desde 0.9 a 1.2 g/dL) en las concentraciones de hemoglobina persistieron durante los 4 años de tratamiento con ambrisentan en la extensión a largo plazo de los estudios clínicos piloto Fase 3.

Se recomienda que se mida la hemoglobina antes del inicio de ambrisentan, de nuevo al mes y posteriormente de forma periódica. El inicio de la terapia con ambrisentan no se recomienda en pacientes con anemia clínicamente significativa. En caso de que se observe una disminución clínicamente significativa en hemoglobina durante la terapia y se hayan excluido otras causas, deberá considerarse la descontinuación de ambrisentan.

Retención de Líquidos

Se ha observado edema periférico con ERA, incluyendo ambrisentan. El edema periférico puede ser también una consecuencia clínica de PAH. La mayoría de los casos de edema periférico en estudios clínicos con ambrisentan fueron de leves a

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

moderados en severidad, aunque éste ocurrió con mayor frecuencia y severidad en pacientes ancianos.

Se han recibido reportes post-comercialización de retención de líquidos ocurridos dentro de unas semanas después de comenzar ambrisentan, y en algunos casos, han requerido la intervención de un diurético o de hospitalización por manejo de fluidos o insuficiencia cardíaca descompensada. Si los pacientes tienen sobrecarga de líquidos pre-existente, esto deberá ser manejado de manera clínicamente apropiada antes de comenzar con ambrisentan.

Si durante la terapia con ambrisentan se desarrolla retención de líquidos clínicamente significativa, con o sin aumento de peso asociado, deberán tomarse nuevas evaluaciones para determinar la causa, tales como insuficiencia cardíaca subyacente o ambrisentan, y la posible necesidad para tratamiento específico o descontinuación de terapia con ambrisentan.

<u>Enfermedad Pulmonar Venooclusiva:</u>

Si los pacientes desarrollan edema pulmonar agudo durante el inicio de la terapia con agentes vasodilatadores, como algún antagonista de los receptores endoteliales, se deberá contemplar la posibilidad de que desarrollen enfermedad pulmonar venooclusiva.

- Nuevas Interacciones:

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Ambrisentan se metaboliza principalmente por glucuronidación y en menor medida por metabolismo oxidativo, principalmente por CYP3A y en menor medida por CYP2C19.

Ambrisentan no inhibe ni induce las enzimas metabolizadoras farmacológicas fase I y II a una concentración clínicamente relevante en estudios no clínicos, sugiriendo un bajo potencial de ambrisentan para alterar el perfil de los fármacos metabolizados por estas vías
El potencial de ambrisentan para inducir actividad CYP3A4 fue explorado en voluntarios saludables, con resultados que sugieren una falta de efecto inductivo de ambrisentan en la isoenzima CYP3A4.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

La coadministración de ambrisentan y ciclosporina A (un inhibidor de la P-glucoproteína [P-gp] y un polipéptido transportador de aniones orgánicos [OATP]) en estado estacionario produjo un incremento de dos veces en el nivel de exposición al ambrisentan en voluntarios sanos. Por lo tanto, la dosis de ambrisentan debe limitarse a 5 mg una vez al día, cuando se coadministre con ciclosporina A. No se observó ningún efecto clínicamente relevante del ambrisentan en el nivel de exposición a la ciclosporina A.

La administración en estado estable de ketoconazol (un inhibidor fuerte de CYP3A4) no resultó en incremento clínicamente significativo en la exposición a ambrisentan.

La coadministración de rifampina (un inhibidor de la OATP, un potente inductor de la CYP3A y 2C19, y un inductor de la P-gp y las uridino-difosfo-glucuronosiltransferasas [UGTs]) se asoció con un incremento transitorio (de aproximadamente 2 veces) en el nivel de exposición al ambrisentan, después de la administración de dosis iniciales en voluntarios sanos. Sin embargo, por el día 7, la administración de rifampina en estado estacionario no tuvo efectos clínicamente relevantes en el grado de exposición al ambrisentan. No se requiere ajustar la dosis de ambrisentan cuando éste se coadministra con rifampina.

La co-administración de ambrisentan con 100 mg de ritonavir una vez al día (un inhibidor de CYP3A, P-gp, y OATP) en voluntarios sanos no tuvo un efecto significativo en la farmacocinética de ambrisentan o ritonavir.

La co-administración de tacrolimus (un substrato de CYP3A y P-gp, y semejante a un inhibidor de UGTs) en voluntarios sanos no tuvo efecto en la farmacocinética de ambrisentan.

La co-administración de ambrisentan con micofenolato mofetilo (MMF), el cual es primariamente metabolizado por glucuronización por las mismas enzimas UGT que ambrisentan, no tuvo efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de ambrisentan o MMF en voluntarios sanos.

En los estudios clínicos de pacientes con PAH, la coadministración de ambrisentan y omeprazol (un inhibidor de CYP2C19) no afectó significativamente la farmacocinética de ambrisentan.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

La coadministración de ambrisentan con un inhibidor de fosfodiesterasa, ya sea sildenafil o tadalafil (ambos sustratos de CYP3A4) en voluntarios saludables, no afectó significativamente la farmacocinética del inhibidor de fosfodiesterasa o ambrisentan.

En un estudio clínico en sujetos saludables, la dosis de estado estable con ambrisentan 10 mg no afectó significativamente la farmacocinética de dosis única del etinilestradiol y componentes de noretindrona de anticonceptivos orales combinados. Basándose en este estudio farmacocinético, no se espera que ambrisentan afecte significativamente la exposición a anticonceptivos basados en progesterona o estrógeno.

Ambrisentan no tuvo efecto sobre la farmacocinética en estado estable ni sobre la actividad anticoagulante de warfarina en un estudio de voluntarios saludables.

La warfarina tampoco tuvo efectos clínicamente significativos en la farmacocinética de ambrisentan. Además, en estudios clínicos en pacientes con PAH, ambrisentan no tuvo efecto general en la dosis semanal de anticoagulante tipo warfarina, tiempo de protrombina (PT) y relación normalizada internacional (INR).

***In vitro,* ambrisentan no tiene efecto inhibitorio sobre el eflujo mediado por P-gp de digoxina y es un sustrato para el eflujo mediado por P-gp. Estudios adicionales in vitro en hepatocitos de ratas y humanos no mostraron evidencia del ambrisentan para inhibición del co-transportador de taurocolato de sodio (NTCP), bomba exportadora de anión orgánico (OATP), bomba exportadora de sal biliar (BSEP) ni resistencia multi-fármaco relacionada con la proteína 2 (MRP2). De forma consistente con los resultados en hepatocitos aislados, los estudios que usaron líneas celulares transfectadas con los genes transportadores humanos mostraron que ambrisentan no inhibe P-gp, la proteína receptora de cáncer mamario (BRCP), MRO2 o BSEP a concentraciones de hasta 100µM. Ambrisentan mostró débil inhibición in vitro en estos experimentos de OATP1B1, OATP1B3 y del co-transportador de taurocolato de sodio (NTCP), con IC50 valores de 47µM, 45µM y aproximadamente 100 µM respectivamente. Los estudios *in vitro* en hepatocitos de ratas también mostraron que ambrisentan no indujo expresión proteínica en P-gp, BSEP o MRP2.**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

La administración en estado estable de ambrisentan en voluntarios saludables no tuvo efectos clínicamente relevantes en la farmacocinética de dosis única de digoxina, un sustrato para P-gp.

<u>Experiencia post-comercialización</u>

Además de las reacciones adversas identificadas en los estudios clínicos, las siguientes reacciones adversas fueron identificadas durante el uso posterior a la aprobación de ambrisentan. Ya que estos eventos han sido reportados voluntariamente desde una población con un tamaño desconocido, no se pueden realizar estimaciones de frecuencia.

Trastornos en sangre y tejido linfático:

Desconocido: Anemia requiriendo transfusión

Trastornos del sistema nervioso:
Desconocido: Mareo

Trastornos Cardíacos:
Desconocido: Insuficiencia cardíaca (asociada con retención de líquidos)
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales:
Desconocido: Disnea
Se han reportado casos de empeoramiento de disnea de etiología no clara poco tiempo después de haber empezado la terapia con ambrisentan.

Trastornos Gastrointestinales:
Desconocido: Nausea, vomito

Trastornos Hepatobiliares:
Común: Aumento de transaminasas hepáticas
Desconocido: Daño hepático, hepatitis autoinmune
Se han reportado casos de hepatitis autoinmune, incluyendo casos de exacerbación de hepatitis autoinmune, y daño hepático de etiología poco clara durante la terapia con ambrisentan.

Trastornos generales y en el sitio de administración:
Desconocido: Astenia, fatiga

Trastornos Oculares:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Desconocidos: alteraciones visuales (lo que incluye visión borrosa, afección de la vista)

Propiedades farmacocinéticas

Absorción:
Ambrisentan se absorbe rápidamente en humanos. Las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) de ambrisentan ocurren típicamente alrededor de 1.5 horas después de la administración oral tanto en ayunas como sin ayunas. C_{max} y el área bajo la curva de tiempo - concentración plasmática (AUC) aumentan proporcionalmente a la dosis sobre el rango de dosis terapéutica. El estado estable generalmente se logra después de 4 días de dosis repetida.

Un estudio de efecto alimenticio, en donde se involucró la administración de ambrisentan a voluntarios saludables bajo condiciones de ayuno y con comida rica en grasas, indicó que la C_{max} disminuyó en un 12% mientras que el AUC permaneció sin cambios. Esta disminución en la concentración del pico no es clínicamente significativa, y por tanto ambrisentan puede ser administrado con o sin comida.

Distribución:

Ambrisentan se enlaza altamente a proteína plasmática. El enlace a proteína plasmática in vitro de ambrisentan fue, en promedio, 98.8% e independiente de la concentración sobre el rango de 0.2 - 20 microgramos/mL. Ambrisentan está principalmente enlazado a albúmina (96.5%) y en menor medida a α 1-ácido glicoproteína.

La distribución de ambrisentan en los glóbulos rojos es baja, con una proporción promedio de sangre: plasma de 0.57 y 0.61 en hombres y mujeres, respectivamente.

Metabolismo:
Ambrisentan se glucuroniza mediante varias enzimas UGT (UGT1A9S, UGT2B7S y UGT1A3S) para formar glucuronido de ambrisentan. Ambrisentan se somete también a metabolismos oxidativos, principalmente mediante CPY3A4 y en menor medida mediante CYP3A5 y CYP2C19, para formar 4-hidroximetil ambrisentan, el cual se glucuroniza adicionalmente a 4-hidroximetil ambrisentan glucuronida. En plasma, el AUC de 4-hidroximetil ambrisentan representa aproximadamente el 4% relativo al AUC de

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

ambrisentan original. Además, la afinidad de enlace de 4-hidroxymetil ambrisentan para el receptor ET_A humano es más de 100 veces menor que ambrisentan. Por lo tanto, no se espera que 4-hidroxymetil ambrisentan contribuya a la actividad farmacológica de ambrisentan.

Los estudios *in vitro* que utilizaron cultivo de hepatocito humano y de rata han demostrado que ambrisentan es un sustrato posible para el transportador de afluencia hepática OATP y el transportador de eflujo P-gp, pero no para la afluencia hepática o eflujo de proteína co-transportadora de taurocolato de sodio (NTCP) o bomba exportadora de sal biliar (BSEP), respectivamente.

Los datos *in vitro* indican que ambrisentan no muestra una inhibición marcada de UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 o las enzimas del citocromo P450 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 a concentraciones de hasta 300 µM. Además, los estudios *in vitro* que usan líneas celulares transfectadas con los genes transportadores humanos mostraron que ambrisentan no inhibe (P-gp), (BCRP), (MRP2) o (BSEP) a concentraciones de hasta 100 µM.

Ambrisentan mostró inhibición *in vitro* débil de OATP1B1, OATP1B3 y cotransportador de taurocolato sódico (NTCP) con valores IC50 de 47 µM, 45 µM, y aproximadamente 100 µM. Estudios *in vitro* en hepatocitos de rata y humanos no mostraron evidencia de inhibición de ambrisentan de NTCP, OATP, BSEP y MRP2. Asimismo, ambrisentan no induce la expresión proteínica de MRP2, P-pg o BSEP en hepatocitos de rata. Tomados en conjunto, los datos *in vitro* sugieren que no sería de esperarse que ambrisentan, a concentraciones clínicamente relevantes,tuviera un efecto sobre UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 o enzimas del citocromo P450 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 o transporte vía BSEP, BCRP, P-gp, MRP2,OATP1B1/3, o NTCP.

En voluntarios sanos, se estudiaron los efectos producidos por la dosificación repetida de ciclosporina A (100 – 150 mg dos veces al día) en el perfil farmacocinético en estado estacionario del ambrisentan (5 mg una vez al día), así como los efectos producidos por la dosificación repetida de ambrisentan (5 mg una vez al día) en el perfil farmacocinético en estado estacionario de la ciclosporina A (100 – 150 mg dos veces al día). La C_{max} y el $AUC_{(0-\tau)}$ del ambrisentan experimentaron un incremento (48% y 121%, respectivamente) en presencia de múltiples dosis de ciclosporina A. Con base en estos cambios, la dosis de ambrisentan debe limitarse a 5 mg una vez al día, cuando se coadministre con ciclosporina A. Sin embargo, la administración de dosis

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

múltiples de ambrisentan no tuvo efectos clínicamente relevantes en el nivel de exposición a la ciclosporina A, por lo cual no es necesario ajustar la dosis de ciclosporina A.

Se investigó en 16 voluntarios saludables los efectos de la dosis repetida de ketoconazol (400 mg una vez al día) en la farmacocinética de dosis única de ambrisentan 10 mg. Las exposiciones de ambrisentan según se midió mediante $AUC_{(0\text{-}inf)}$ y C_{max} se incrementaron en 35% y 20%, respectivamente. Es improbable que este cambio en la exposición tenga alguna relevancia clínica y por lo tanto ambrisentan puede ser coadministrado con ketoconazol. Con base en los resultados de este estudio, no se requiere ajustar la dosis de ambrisentan cuando éste se coadministra con inhibidores de la CYP3A.

En voluntarios sanos, se estudiaron los efectos producidos por la dosificación repetida y aguda de rifampina (600 mg una vez al día) en el perfil farmacocinético en estado estacionario del ambrisentan (10 mg una vez al día). Después de la administración de dosis iniciales de rifampina, se observó un incremento transitorio en el $AUC_{(0-\tau)}$ de ambrisentan (87% y 79% después de la primera y la segunda dosis de rifampina, respectivamente). Sin embargo, por el día 7, no hubo efectos clínicamente relevantes en el nivel de exposición al ambrisentan, después de la administración de dosis múltiples de rifampina. No se requiere ajustar la dosis de ambrisentan cuando éste se coadministra con rifampina.

En voluntarios sanos, se estudio el efecto de ritonavir en el estado de equilibrio farmacocinético de ambrisentan, y el efecto de ambrisentan en el estado de equilibrio farmacocinético de ritonavir. La co-administración de ritonavir (100 mg una vez al día) con ambrisentan (5 mg una vez al día) durante diez días resultó en un ligero cambio en ambrisentan, con un 7% de aumento en C_{max} y un 5% de disminución en $AUC_{(0-\tau)}$ de ambrisentan. No se observe un cambio significativo en ritonavir (C_{max} o $AUC_{(0-\tau)}$) cuando se co-administró con ambrisentan. Basado en estos resultados, ritonavir no tuvo efecto significativo en la farmacocinética de ambrisentan, y ambrisentan no tuvo efecto significativo en la farmacocinética de ritonavir a las dosis probadas.

En voluntarios sanos, se estudio el efecto de tacrolimus en el estado de equilibrio farmacocinético de ambrisentan. La co-administración de tacrolimus (a una dosis oral de 0.05 mg/kg dos veces al día) con ambrisentan (5 mg una vez al día) durante seis días resultó en una disminución de 3% en

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

C_{max} y sin cambios en $AUC_{(0–T)}$ de ambrisentan, indicando que tacrolimus no tiene efecto en la farmacocinética de ambrisentan.

En voluntarios sanos, se estudio el efecto de micofenolato mofetilo (MMF) en el estado de equilibrio farmacocinético de ambrisentan, y el efecto de ambrisentan en el estado de equilibrio farmacocinético de los metabolitos de MMF ácido micofenólico (MPA) y glucoronido del ácido micofenólico (MPAG). La co-administration de MMF (1000 mg dos veces al día) con ambrisentan (5 mg una vez al día) durante cinco días resultó en una ligera disminución en ambrisentan, con una disminución de 8% y 4% en C_{max} y $AUC_{(0–T)}$ de ambrisentan, respectivamente. No se observaron cambios significativos en los parámetros farmacocinéticos en estado de equilibrio de MPA o MPAG (C_{max} o $AUC_{(0–T)}$) cuando MMF se co-administró con ambrisentan, con la excepción de un aumento estadísticamente significativo de 14% en C_{max} de MPA. Este pequeño aumento estadísticamente significativo no se consideró como clínicamente relevante. Basado en estos resultados, MMF no tiene efecto significativo en la farmacocinética de ambrisentan, y ambrisentan no tiene efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de los metabolitos MPA o MPAG de MMF

Se investigó en 19 voluntarios saludables el efecto de dosis de 7 días de sildenafil (20 mg tres veces al día) sobre la farmacocinética de una dosis única de ambrisentan, y los efectos de dosis de 7 días de ambrisentan (10 mg una vez al día) en la farmacocinética de una dosis única de sildenafil. No hubo ningún otro cambio en los parámetros farmacocinéticos de sildenafil, N-desmetil-sildenafil y ambrisentan, con excepción de un incremento del 13% en C_{max} de sildenafil después de la coadministración con ambrisentan. Este ligero aumento en C_{max} de sildenafil no se considera clínicamente relevante.

La administración concomitante de una dosis única de ambrisentan (10 mg) no tuvo efectos clínicamente relevantes en la farmacocinética de ambrisentan ni en su metabolito, 4 hidroximetil ambrisentan en voluntarios saludables que recibieron tadalafil (40 mg una vez al día). De manera similar, la farmacocinética de dosis única de tadalafil (40 mg) no estuvo afectada por dosis múltiples de ambrisentan (10 mg una vez al día).

Se estudió en mujeres voluntarias saludables el efecto de dosis de 12 días con ambrisentan (10 mg una vez al día) sobre la farmacocinética de una dosis única de anticonceptivo oral con contenido de 1 mg de noretindrona y 35 microgramos de etinil estradiol. La C_{max} y el $AUC_{(0-\infty)}$ disminuyeron ligeramente

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

para etinil estradiol (8% y 4%, respectivamente), y aumentaron ligeramente para noretindrona (13% y 14%, respectivamente). Estos cambios en la exposición a etinil estradiol o noretindrona fueron pequeños y es improbable que sean clínicamente significativos.

Se investigó en 20 voluntarios saludables los efectos de ambrisentan en estado estable (10 mg una vez al día) sobre la farmacocinética y farmacodinamia de una dosis única de warfarina (25 mg), según se midió mediante tiempo de protrombina (PT) y relación normalizada internacional (INR). Ambrisentan no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética o la farmacodinamia de warfarina. De manera similar, la coadministración con warfarina no afecta la farmacocinética de ambrisentan.

Se estudió en 15 voluntarios saludables el efecto de dosis repetida de ambrisentan (10 mg) sobre la farmacocinética de digoxina de dosis única. Las dosis múltiples de ambrisentan resultaron en ligeros aumentos en $AUC_{0\text{-última}}$ de digoxina y concentraciones mínimas, e incremento de 29% en C_{max} de digoxina. El incremento en la exposición de digoxina observado en presencia de dosis múltiples de ambrisentan no se considera clínicamente relevante, y ningún ajuste de dosis de ambrisentan estará garantizado.
Eliminación:

Ambrisentan y sus metabolitos son eliminados principalmente en la bilis después del metabolismo extra-hepático y/o hepático. En las heces, el 40% de la dosis se recupera como ambrisentan original y el 21% como el 4-hidroximetil ambrisentan. Aproximadamente el 22% de la dosis administrada se recupera en la orina después de la administración oral, siendo que el 3.3% es ambrisentan sin cambios y la parte restante aparece como metabolitos glucurónidos. La vida media de eliminación plasmática en estado estable cayó en un rango de 13.6 a 16.5 horas en voluntarios saludables y de 12.9 a 17.9 horas en pacientes con PAH.

3.4.19. WELLBUTRIN® XL 150 mg
WELLBUTRIN® XL 300 mg

Expediente : 19967275/19967276
Radicado : 2014089214
Fecha : 2014/07/21
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Composición:

Cada tableta de liberación prolongada contiene bupropion clorhidrato 150 mg
Cada tableta de liberación prolongada contiene bupropion clorhidrato 300 mg

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones: La formulación Wellbutrin XL se indica en el tratamiento de episodios depresivos mayores. Después de haber obtenido una respuesta satisfactoria, la continuación de la terapia con Wellbutrin XL resulta eficaz para prevenir una recidiva.

Contraindicaciones: Wellbutrin XL se contraindica en aquellos pacientes con hipersensibilidad al bupropion, o a cualquiera de los componentes de la preparación. Wellbutrin XL se contraindica en los pacientes que sufren trastornos convulsivos. Wellbutrin XL se contraindica en los pacientes sometidos a una suspensión abrupta de alcohol o sedantes. Wellbutrin XL en tabletas contiene bupropion, por lo cual no debe administrarse a pacientes que actualmente se encuentren bajo tratamiento con cualquier otra preparación que contenga bupropion, ya que la incidencia de casos de convulsiones depende de la dosis. Wellbutrin XL se contraindica en los pacientes que presentan un diagnóstico actual o previo de bulimia o anorexia nerviosa, ya que en esta población de pacientes se observó una mayor incidencia de casos de convulsiones cuando se administró una formulación de bupropion de liberación inmediata. Se contraindica el uso concomitante de Wellbutrin XL con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs). Deberán transcurrir por lo menos 14 días entre la suspensión de la terapia con IMAOs irreversibles y la iniciación del tratamiento con Wellbutrin XL tabletas.

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

- Modificación precauciones y advertencias.
- Modificación en el ítem embarazo y lactancia
- Inserto versión GDS 24/IPI 08 (04-FEB-2014)
- Información para el prescriptor versión GDS 24/IPI 08 (04-FEB-2014)

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Convulsiones

No se debe exceder la dosis recomendada de Wellbutrin XL, ya que el riesgo de sufrir convulsiones se asocia con la dosificación de bupropion. En los estudios clínicos, la incidencia general de los casos de convulsiones asociados con Wellbutrin XL, con dosis de hasta 450 mg/día, fue de aproximadamente 0.1 %.

El riesgo de que se presenten convulsiones al usar bupropion parece asociarse fuertemente con la presencia de factores de riesgo predisponentes. Por tanto, Wellbutrin XL debe administrarse con extrema precaución en pacientes con uno o más factores predisponentes para un bajo umbral de convulsivo. Estos incluyen:

- Historial de traumatismos craneoencefálicos.
- Tumor en el sistema nervioso central (SNC).
- Historial de convulsiones.
- Administración concomitante de otros medicamentos que se sabe disminuyen el umbral de convulsiones.

Además, se debe tener precaución en aquellas circunstancias clínicas asociadas con un aumento en el riesgo de convulsiones. Estas incluyen: uso excesivo de alcohol o sedantes, diabetes tratada con hipoglucemiantes o insulina y el uso de estimulantes o productos anoréxicos.

Se debe suspender la terapia con Wellbutrin XL, y no volverse a iniciar, en aquellos pacientes que experimenten alguna convulsión durante el tratamiento.

Reacciones de hipersensibilidad

La terapia con Wellbutrin XL debe suspenderse inmediatamente si los pacientes experimentan reacciones de hipersensibilidad durante el tratamiento. Los médicos deben estar conscientes de que los síntomas pueden persistir aún después de suspender la terapia con bupropion. Además, se debe proporcionar un tratamiento clínico, según sea el caso.

Insuficiencia hepática:

El bupropion se metaboliza ampliamente en el hígado a metabolitos activos, los cuales a su vez se metabolizan posteriormente. En comparación con voluntarios sanos, los

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

pacientes con cirrosis hepática leve a moderada no mostraron diferencias estadísticamente significativas en la farmacocinética del bupropion, pero hubo una mayor variabilidad en las concentraciones plasmáticas de bupropion entre los pacientes individuales. Por tanto, Wellbutrin XL debe emplearse con precaución en los pacientes con insuficiencia hepática y, asimismo, deberá considerarse una reducción en la frecuencia de administración en los pacientes con cirrosis hepática de leve a moderada.

Wellbutrin XL debe emplearse con extrema precaución en los pacientes con cirrosis hepática grave. Es necesario reducir la frecuencia de la administración en estos pacientes, ya que experimentan un aumento sustancial en las concentraciones máximas de bupropion, por lo que es probable que haya lugar a una mayor acumulación en estos pacientes.

Se debe vigilar estrechamente a todos los pacientes con insuficiencia hepática, con el fin de determinar posibles efectos adversos (p.ej., insomnio, boca seca, convulsiones), los cuales podrían indicar concentraciones elevadas de fármaco o sus metabolitos.

Insuficiencia renal

El bupropion se metaboliza ampliamente en el hígado a metabolitos activos, los cuales a su vez se metabolizan posteriormente y se excretan por la vía renal. Por tanto, el tratamiento de los pacientes con insuficiencia renal debe iniciarse a una dosis *y* frecuencia reducida, ya *que el bupropion y sus* metabolitos podrían experimentar un mayor grado de acumulación en estos pacientes. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes con el fin de determinar posibles efectos adversos (p.ej., insomnio, boca seca, convulsiones), los cuales podrían indicar concentraciones elevadas de fármaco o metabolitos.

Pacientes de edad avanzada

La experiencia clínica existente con bupropion no ha identificado diferencia alguna entre la tolerabilidad por los pacientes de edad avanzada y los demás pacientes adultos. Sin embargo, no es posible descartar que algunos individuos de edad avanzada tengan una mayor sensibilidad *al bupropion*. Por lo que es posible que se requiera reducir la frecuencia y la dosis de administración.
Niños y adolescentes <18 años de edad

El tratamiento con antidepresivos se asocia con un aumento en el comportamiento y pensamientos suicidas en niños y adolescentes con Trastorno Depresivo Mayor, así como otros trastornos psiquiátricos,

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Agravamiento clínico y riesgo de suicidio en adultos con trastornos psiquiátricos:

Los pacientes deprimidos podrían experimentar un agravamiento de sus síntomas depresivos, o ideación y comportamiento suicida (tendencias suicidas), o ambas cosas, independientemente si se encuentran o no bajo tratamiento con medicamentos antidepresivos. El riesgo persiste hasta que se presenta una remisión significativa. Debido a que es posible que los pacientes no muestren alguna mejoría durante las primeras semanas o más de tratamiento, deben ser vigilados estrechamente con el fin de determinar si hay agravamiento clínico (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y tendencias suicidas, especialmente al inicio de un ciclo de tratamiento, o cuando se realicen cambios en la dosificación, ya sean aumentos o disminuciones. La experiencia clínica general existente con todas las terapias antidepresivas indica un posible aumento del riesgo de suicidio en los pacientes que se encuentran en las primeras etapas de recuperación.

Los pacientes con antecedentes de comportamiento o pensamientos suicidas, adultos jóvenes y aquellos pacientes que presentan algún grado significativo de ideación suicida antes de comenzar el tratamiento, se encuentran en un mayor riesgo de experimentar pensamientos suicidas o intentos de suicidio, por lo cual deben ser vigilados cuidadosamente durante el tratamiento.

Además, en un meta-análisis de estudios clínicos en los que se usaron antidepresivos, controlados con placebo, administrados a pacientes adultos con trastorno depresivo mayor y otros trastornos psiquiátricos, se demostró un incremento en el riesgo de desarrollar comportamientos y pensamientos suicidas asociados con el uso de antidepresivos, en comparación con el placebo, en pacientes menores de 25 años de edad.

Se debe advertir a los pacientes (y a los que los cuidan) que es necesario establecer vigilancia para determinar cualquier agravamiento de sus trastornos (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y/o el surgimiento de ideación/comportamiento suicida o pensamientos de autoagresión, así como buscar asesoría médica en forma inmediata, en caso de que se presenten estos síntomas. Es preciso reconocer que la aparición de algunos síntomas neuropsiquiátricos podría relacionarse tanto como con el estado de la enfermedad subyacente, como con la terapia medicamentosa.
Se debe considerar la realización de un cambio en el régimen terapéutico, incluyendo la posible suspensión de la terapia medicamentosa, en aquellos pacientes que experimenten agravamiento clínico (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y/o el surgimiento de ideación/comportamiento suicida, especialmente si estos síntomas son

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

graves, de aparición abrupta, o si no formaban parte de los síntomas que ya presentaba el paciente.

Síntomas neuropsiquiátricos, incluyendo manía y trastorno bipolar

Se han reportado síntomas neuropsiquiátricos. En particular, se ha observado sintomatología psicótica y maníaca, principalmente en pacientes con antecedentes de enfermedades psiquiátricas. Además, existe la posibilidad de que los pacientes experimenten un episodio depresivo grave como la presentación de trastorno bipolar. Es de consenso general (aunque no se estableció en los estudios controlados) que al tratar un episodio de este tipo con algún agente antidepresivo solo, es posible que aumente la probabilidad de una precipitación de algún episodio mixto/maníaco en los pacientes en riesgo de padecer trastorno bipolar. La limitada información clínica existente sobre el uso de bupropion en combinación con tranquilizantes en pacientes con antecedentes de trastorno bipolar, sugiere una tasa reducida de cambio a la fase maníaca. Antes de iniciar el tratamiento con algún antidepresivo, se debe evaluar adecuadamente a los pacientes, con el fin de determinar si se encuentran en riesgo de presentar trastorno bipolar; estas pruebas de detección deben incluir un historial psiquiátrico detallado, incluyendo un historial familiar de suicidio, trastorno bipolar y depresión.

Enfermedad cardiovascular

Existe poca experiencia clínica sobre el uso de bupropion para tratar la depresión en pacientes con enfermedades cardiovasculares. Se debe tener cuidado al emplear Wellbutrin XL en estos pacientes. Sin embargo, bupropion fue generalmente bien tolerado, en estudios para cesación de tabaquismo realizados en pacientes con cardiopatía isquémica.

Tensión arterial

En un estudio realizado en sujetos no deprimidos (incluyendo tanto fumadores como no fumadores), que padecían hipertensión en Etapa I sin tratamiento, el bupropion no produjo efecto estadísticamente significativo en la tensión arterial. Sin embargo, se han recibido comunicaciones espontáneas de aumentos (en ocasiones graves) en la presión arterial; además, el uso concomitante de bupropion con algún Sistema Transdérmico de Nicotina podría ocasionar elevaciones en la tensión arterial.

Vías inadecuadas de administración:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Bupropion está indicado únicamente para administración oral. Se ha reportado que la inhalación de las tabletas pulverizadas o la inyección del bupropion disuelto puede llevar a una liberación rápida, una absorción más acelerada y a una potencial sobredosis. Convulsiones y/o casos de muerte se han reportado cuando bupropion ha sido administrado por vía intranasal o por inyección parenteral.

- En Embarazo y Lactancia

Fertilidad:

No hay datos acerca del efecto de bupropion en la fertilidad humana. Un estudio de reproducción en ratas no reveló evidencia de disminución en la fertilidad.

Embarazo:

En algunos estudios epidemiológicos acerca del desenlace del embarazo, se ha reportado aumento en el riesgo de algunas malformaciones cardiovasculares en asociación con la exposición materna a bupropion durante el primer trimestre. Estos hallazgos no son consistentes en todos los estudios. El médico prescriptor necesitará sopesar la opción de tratamientos alternativos para mujeres embarazadas o que planeen embarazarse, y solo deberían prescribir Wellbutrin XL si los beneficios esperados son mas importantes que los riesgos potenciales.

La proporción de defectos cardiacos congénitos observados prospectivamente en embarazos con exposición prenatal a bupropion durante el primer trimestre en el Registro Internacional de Embarazo fue 9/675 (1.3%).

En un estudio retrospectivo, realizado en una base de datos de atención asistida (n=7,005 lactantes), no se observó una mayor proporción de malformaciones congénitas (2.3%) o cardiovasculares (1.1%), asociadas con la exposición al bupropion durante el primer trimestre de embarazo (n=1,213 lactantes), en comparación con el uso de otros antidepresivos durante el primer trimestre (n=4,743 lactantes: 2.3% y 1.1% para malformaciones congénitas y cardiovasculares, respectivamente), o con el uso de bupropion fuera del primer trimestre (n=1,049: 2.2% y 1.0%, respectivamente).

En un análisis retrospectivo de control de casos usando datos del Estudio Nacional de Prevención de Defectos Congénitos (National Birth Defects Prevention Study), hubo 12383 casos de lactantes y 5869 lactantes control. Se observó una asociación estadísticamente significativa entre la ocurrencia del defecto de salida del tracto izquierdo del corazón (left outflow tract heart defect) en el lactante y el reporte hecho

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

por las propias madres acerca del consumo de bupropion tempranamente durante el embarazo (n=10; OR ajustado =2.6; 95% IC 1.2, 5.7). No se observó asociación entre el uso de bupropion por las madres y cualquier otro tipo de defecto cardiaco o con todas las categorías de defectos cardiacos combinados.

Un análisis extendido de datos de control de casos del Estudio de Defectos Congénitos del Centro Epidemiológico Slone (Slone Epidemiology Center Birth Defects Study) incluyó 7913 casos de lactantes con defectos cardiacos y 8611 controles. No se encontró aumento estadísticamente significativo del defecto de salida del tracto izquierdo del corazón con el uso de bupropion de las madres (n=2; OR ajustado = 0.4; 95% IC 0.1, 1.6). Sin embargo, se observó una asociación estadísticamente significativa de defectos septales ventriculares (n=17; OR ajustado =2.5; 95% IC 1.3, 5.0) después del uso de bupropion solo durante el primer trimestre.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para los productos de la referencia, así:

- Modificación precauciones y advertencias.
- Modificación en el ítem embarazo y lactancia
- Inserto versión GDS 24/IPI 08 (04-FEB-2014)
- Información para el prescriptor versión GDS 24/IPI 08 (04-FEB-2014)

Nuevas Advertencias y Precauciones:

<u>Convulsiones</u>

No se debe exceder la dosis recomendada de Wellbutrin XL, ya que el riesgo de sufrir convulsiones se asocia con la dosificación de bupropion. En los estudios clínicos, la incidencia general de los casos de convulsiones asociados con Wellbutrin XL, con dosis de hasta 450 mg/día, fue de aproximadamente 0.1 %.

El riesgo de que se presenten convulsiones al usar bupropion parece asociarse fuertemente con la presencia de factores de riesgo predisponentes. Por tanto, Wellbutrin XL debe administrarse con extrema precaución en pacientes con uno o más factores predisponentes para un bajo umbral de convulsivo. Estos incluyen:

- **Historial de traumatismos craneoencefálicos.**
- **Tumor en el sistema nervioso central (SNC).**
- **Historial de convulsiones.**

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

- **Administración concomitante de otros medicamentos que se sabe disminuyen el umbral de convulsiones.**

Además, se debe tener precaución en aquellas circunstancias clínicas asociadas con un aumento en el riesgo de convulsiones. Estas incluyen: uso excesivo de alcohol o sedantes, diabetes tratada con hipoglucemiantes o insulina y el uso de estimulantes o productos anoréxicos.

Se debe suspender la terapia con Wellbutrin XL, y no volverse a iniciar, en aquellos pacientes que experimenten alguna convulsión durante el tratamiento.

Reacciones de hipersensibilidad

La terapia con Wellbutrin XL debe suspenderse inmediatamente si los pacientes experimentan reacciones de hipersensibilidad durante el tratamiento. Los médicos deben estar conscientes de que los síntomas pueden persistir aún después de suspender la terapia con bupropion. Además, se debe proporcionar un tratamiento clínico, según sea el caso.

Insuficiencia hepática:

El bupropion se metaboliza ampliamente en el hígado a metabolitos activos, los cuales a su vez se metabolizan posteriormente. En comparación con voluntarios sanos, los pacientes con cirrosis hepática leve a moderada no mostraron diferencias estadísticamente significativas en la farmacocinética del bupropion, pero hubo una mayor variabilidad en las concentraciones plasmáticas de bupropion entre los pacientes individuales. Por tanto, Wellbutrin XL debe emplearse con precaución en los pacientes con insuficiencia hepática y, asimismo, deberá considerarse una reducción en la frecuencia de administración en los pacientes con cirrosis hepática de leve a moderada.

Wellbutrin XL debe emplearse con extrema precaución en los pacientes con cirrosis hepática grave. Es necesario reducir la frecuencia de la administración en estos pacientes, ya que experimentan un aumento sustancial en las concentraciones máximas de bupropion, por lo que es probable que haya lugar a una mayor acumulación en estos pacientes.

Se debe vigilar estrechamente a todos los pacientes con insuficiencia hepática, con el fin de determinar posibles efectos adversos (p.ej., insomnio, boca seca,

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

convulsiones), los cuales podrían indicar concentraciones elevadas de fármaco o sus metabolitos.

Insuficiencia renal

El bupropion se metaboliza ampliamente en el hígado a metabolitos activos, los cuales a su vez se metabolizan posteriormente y se excretan por la vía renal. Por tanto, el tratamiento de los pacientes con insuficiencia renal debe iniciarse a una dosis *y* frecuencia reducida, ya *que el bupropion y sus* metabolitos podrían experimentar un mayor grado de acumulación en estos pacientes. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes con el fin de determinar posibles efectos adversos (p.ej., insomnio, boca seca, convulsiones), los cuales podrían indicar concentraciones elevadas de fármaco o metabolitos.

Pacientes de edad avanzada

La experiencia clínica existente con bupropion no ha identificado diferencia alguna entre la tolerabilidad por los pacientes de edad avanzada y los demás pacientes adultos. Sin embargo, no es posible descartar que algunos individuos de edad avanzada tengan una mayor sensibilidad *al bupropion*. Por lo que es posible que se requiera reducir la frecuencia y la dosis de administración.
Niños y adolescentes <18 años de edad

El tratamiento con antidepresivos se asocia con un aumento en el comportamiento y pensamientos suicidas en niños y adolescentes con Trastorno Depresivo Mayor, así como otros trastornos psiquiátricos,

Agravamiento clínico y riesgo de suicidio en adultos con trastornos psiquiátricos:

Los pacientes deprimidos podrían experimentar un agravamiento de sus síntomas depresivos, o ideación y comportamiento suicida (tendencias suicidas), o ambas cosas, independientemente si se encuentran o no bajo tratamiento con medicamentos antidepresivos. El riesgo persiste hasta que se presenta una remisión significativa. Debido a que es posible que los pacientes no muestren alguna mejoría durante las primeras semanas o más de tratamiento, deben ser vigilados estrechamente con el fin de determinar si hay agravamiento clínico (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y tendencias suicidas, especialmente al inicio de un ciclo de tratamiento, o cuando se realicen cambios en la dosificación, ya sean aumentos o disminuciones. La experiencia clínica general existente con todas las terapias antidepresivas indica un posible aumento

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

del riesgo de suicidio en los pacientes que se encuentran en las primeras etapas de recuperación.

Los pacientes con antecedentes de comportamiento o pensamientos suicidas, adultos jóvenes y aquellos pacientes que presentan algún grado significativo de ideación suicida antes de comenzar el tratamiento, se encuentran en un mayor riesgo de experimentar pensamientos suicidas o intentos de suicidio, por lo cual deben ser vigilados cuidadosamente durante el tratamiento.

Además, en un meta-análisis de estudios clínicos en los que se usaron antidepresivos, controlados con placebo, administrados a pacientes adultos con trastorno depresivo mayor y otros trastornos psiquiátricos, se demostró un incremento en el riesgo de desarrollar comportamientos y pensamientos suicidas asociados con el uso de antidepresivos, en comparación con el placebo, en pacientes menores de 25 años de edad.

Se debe advertir a los pacientes (y a los que los cuidan) que es necesario establecer vigilancia para determinar cualquier agravamiento de sus trastornos (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y/o el surgimiento de ideación/comportamiento suicida o pensamientos de autoagresión, así como buscar asesoría médica en forma inmediata, en caso de que se presenten estos síntomas. Es preciso reconocer que la aparición de algunos síntomas neuropsiquiátricos podría relacionarse tanto como con el estado de la enfermedad subyacente, como con la terapia medicamentosa.
Se debe considerar la realización de un cambio en el régimen terapéutico, incluyendo la posible suspensión de la terapia medicamentosa, en aquellos pacientes que experimenten agravamiento clínico (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y/o el surgimiento de ideación/comportamiento suicida, especialmente si estos síntomas son graves, de aparición abrupta, o si no formaban parte de los síntomas que ya presentaba el paciente.

<u>Síntomas neuropsiquiátricos, incluyendo manía y trastorno bipolar</u>

Se han reportado síntomas neuropsiquiátricos. En particular, se ha observado sintomatología psicótica y maníaca, principalmente en pacientes con antecedentes de enfermedades psiquiátricas. Además, existe la posibilidad de que los pacientes experimenten un episodio depresivo grave como la presentación de trastorno bipolar. Es de consenso general (aunque no se estableció en los estudios controlados) que al tratar un episodio de este tipo con algún agente antidepresivo solo, es posible que aumente la probabilidad de una

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

precipitación de algún episodio mixto/maníaco en los pacientes en riesgo de padecer trastorno bipolar. La limitada información clínica existente sobre el uso de bupropion en combinación con tranquilizantes en pacientes con antecedentes de trastorno bipolar, sugiere una tasa reducida de cambio a la fase maníaca. Antes de iniciar el tratamiento con algún antidepresivo, se debe evaluar adecuadamente a los pacientes, con el fin de determinar si se encuentran en riesgo de presentar trastorno bipolar; estas pruebas de detección deben incluir un historial psiquiátrico detallado, incluyendo un historial familiar de suicidio, trastorno bipolar y depresión.

Enfermedad cardiovascular

Existe poca experiencia clínica sobre el uso de bupropion para tratar la depresión en pacientes con enfermedades cardiovasculares. Se debe tener cuidado al emplear Wellbutrin XL en estos pacientes. Sin embargo, bupropion fue generalmente bien tolerado, en estudios para cesación de tabaquismo realizados en pacientes con cardiopatía isquémica.

Tensión arterial

En un estudio realizado en sujetos no deprimidos (incluyendo tanto fumadores como no fumadores), que padecían hipertensión en Etapa I sin tratamiento, el bupropion no produjo efecto estadísticamente significativo en la tensión arterial. Sin embargo, se han recibido comunicaciones espontáneas de aumentos (en ocasiones graves) en la presión arterial; además, el uso concomitante de bupropion con algún Sistema Transdérmico de Nicotina podría ocasionar elevaciones en la tensión arterial.

Vías inadecuadas de administración:

Bupropion está indicado únicamente para administración oral. Se ha reportado que la inhalación de las tabletas pulverizadas o la inyección del bupropion disuelto puede llevar a una liberación rápida, una absorción más acelerada y a una potencial sobredosis. Convulsiones y/o casos de muerte se han reportado cuando bupropion ha sido administrado por vía intranasal o por inyección parenteral.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

- En Embarazo y Lactancia

Fertilidad:

No hay datos acerca del efecto de bupropion en la fertilidad humana. Un estudio de reproducción en ratas no reveló evidencia de disminución en la fertilidad.

Embarazo:

En algunos estudios epidemiológicos acerca del desenlace del embarazo, se ha reportado aumento en el riesgo de algunas malformaciones cardiovasculares en asociación con la exposición materna a bupropion durante el primer trimestre. Estos hallazgos no son consistentes en todos los estudios. El médico prescriptor necesitará sopesar la opción de tratamientos alternativos para mujeres embarazadas o que planeen embarazarse, y solo deberían prescribir Wellbutrin XL si los beneficios esperados son mas importantes que los riesgos potenciales.

La proporción de defectos cardiacos congénitos observados prospectivamente en embarazos con exposición prenatal a bupropion durante el primer trimestre en el Registro Internacional de Embarazo fue 9/675 (1.3%).

En un estudio retrospectivo, realizado en una base de datos de atención asistida (n=7,005 lactantes), no se observó una mayor proporción de malformaciones congénitas (2.3%) o cardiovasculares (1.1%), asociadas con la exposición al bupropion durante el primer trimestre de embarazo (n=1,213 lactantes), en comparación con el uso de otros antidepresivos durante el primer trimestre (n=4,743 lactantes: 2.3% y 1.1% para malformaciones congénitas y cardiovasculares, respectivamente), o con el uso de bupropion fuera del primer trimestre (n=1,049: 2.2% y 1.0%, respectivamente).

En un análisis retrospectivo de control de casos usando datos del Estudio Nacional de Prevención de Defectos Congénitos (National Birth Defects Prevention Study), hubo 12383 casos de lactantes y 5869 lactantes control. Se observó una asociación estadísticamente significativa entre la ocurrencia del defecto de salida del tracto izquierdo del corazón (left outflow tract heart defect) en el lactante y el reporte hecho por las propias madres acerca del consumo de bupropion tempranamente durante el embarazo (n=10; OR ajustado =2.6; 95% IC 1.2, 5.7). No se observó asociación entre el uso de bupropion por las madres y cualquier otro tipo de defecto cardiaco o con todas las categorías de defectos cardiacos combinados.

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Un análisis extendido de datos de control de casos del Estudio de Defectos Congénitos del Centro Epidemiológico Slone (Slone Epidemiology Center Birth Defects Study) incluyó 7913 casos de lactantes con defectos cardiacos y 8611 controles. No se encontró aumento estadísticamente significativo del defecto de salida del tracto izquierdo del corazón con el uso de bupropion de las madres (n=2; OR ajustado = 0.4; 95% IC 0.1, 1.6). Sin embargo, se observó una asociación estadísticamente significativa de defectos septales ventriculares (n=17; OR ajustado =2.5; 95% IC 1.3, 5.0) después del uso de bupropion solo durante el primer trimestre.

3.4.20. SYNFLORIX® VACUNA

Expediente : 20004822
Radicado : 2014089591
Fecha : 2014/07/22
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Una dosis (0.5 mL) contiene 1 microgramo de polisacárido de los serotipos 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14 y 23F y 3 µg de los serotipos 4, 18C y 19F de *Streptococcus pneumoniae*

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: Inmunización activa de lactantes y niños a partir de las 6 semanas hasta 5 años de edad contra la enfermedad causada por los serotipos 1,4,5,6B,7F,9V,14,18C,19F y 23 F de *Streptococcus pneumoniae* (incluyendo sepsis, meningitis, neumonía , bacteremia y otitis media aguda).

Contraindicaciones: Synflorix® no deberá administrarse a sujetos con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de la vacuna.

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

- Modificación de Interacciones
- Modificación de Reacciones adversas
- Propiedades farmacológicas
- Inserto versión GDS12/IPI13 (11-mar-2014)

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

- Información para prescribir versión GDS12/IPI13 (11-mar-2014)

Nuevas Interacciones:

Synflorix® puede administrarse concomitantemente con cualquiera de las siguientes vacunas monovalentes o de combinación [incluyendo DTPa-HBV-IPV/Hib y DTPw-HBV/Hib]: vacuna antidiftérica-antitetánica-antipertussis acelular (DTPa), vacuna antihepatitis B (HBV), vacuna antipoliomielítica inactivada (IPV), vacuna contra el *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), vacuna antidiftérica-antitetánica-antipertussis a base de células completas (DTPw), vacuna contra el sarampión-parotiditis-rubéola (MMR), vacuna contra la varicela, vacuna conjugada antimeningocócica serogrupo C (conjugados CRM_{197} y TT), vacuna conjugada antimeningocócica de serogrupos A, C, W-135 e Y (conjugado TT), vacuna antipoliomielítica oral (OPV) y vacuna contra rotavirus. Las diferentes vacunas inyectables siempre deberán administrarse en sitios de inyección distintos.

Los estudios clínicos demostraron que la respuesta inmune y los perfiles de seguridad de las vacunas coadministradas no se vieron afectados, a excepción de la respuesta frente al poliovirus tipo 2 inactivado, para el cual se observaron resultados inconsistentes en los estudios (oscilando la seroprotección entre 78% y 100%). Además, cuando la vacuna antimeningocócica de serogrupos A, C, W-135 e Y (conjugado TT) se coadministró con una dosis de refuerzo de *Synflorix*™ durante el segundo año de vida en niños inmunizados previamente con 3 dosis de *Synflorix*™, se observó que las concentraciones medias geométricas (GMC) de anticuerpos y los títulos medios geométricos de anticuerpos por ensayo opsonofagocítico (GMT por OPA) eran más bajos solo para el serotipo 18C. Se observó un aumento de las respuestas de anticuerpos frente a los antígenos Hib-TT conjugado, diftérico y tetánico. Se desconoce la relevancia clínica de las observaciones mencionadas.

Al igual que con otras vacunas puede esperarse que, en pacientes que estén recibiendo tratamiento inmunosupresor, no se obtenga una respuesta adecuada.

Nuevas Reacciones adversas:

Los estudios clínicos implicaron la administración de aproximadamente 64.000 dosis de Synflorix™ a aproximadamente 22.500 niños sanos y 137 lactantes prematuros como vacunación primaria. Aproximadamente 19.500 niños sanos y 116 lactantes prematuros recibieron una dosis de refuerzo de Synflorix™ en el segundo año de vida. Asimismo se evaluó la seguridad en aproximadamente 400 niños de entre 2 y 5 años

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

de edad. En todos los ensayos, Synflorix™ fue administrado concomitantemente con las vacunas recomendadas en la niñez.

No se vio ningún aumento de la incidencia o severidad de las reacciones adversas con las dosis subsiguientes de la serie de vacunación primaria.

La reactogenicidad fue mayor en los niños que recibieron las vacunas antipertussis a base de células completas concomitantemente.

Las reacciones adversas más comunes que se observaron consistieron en enrojecimiento en el sitio de inyección (después de la vacunación primaria), irritabilidad (después de la vacunación primaria y de la vacunación de refuerzo) y dolor en el sitio de inyección (después de la vacunación de refuerzo). La mayoría de estas reacciones fueron de severidad leve a moderada y no fueron duraderas.

Las reacciones adversas informadas (para todos los grupos etarios) se enumeran de acuerdo con la siguiente frecuencia: muy comunes (≥1/10); comunes (≥1/100 a <1/10); poco comunes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1000); muy raras (<1/10.000).

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Frecuencia	Reacciones adversas
Estudios clínicos	
Muy comunes	Pérdida del apetito, irritabilidad, somnolencia, dolor, enrojecimiento, inflamación en el sitio de inyección, fiebre ≥38 °C rectal (edad <2 años).
Comunes	Reacciones en el sitio de inyección como induración en el sitio de inyección, fiebre >39 °C rectal (edad <2 años).
Poco comunes	Llanto anormal, apnea en lactantes muy prematuros (≤28 semanas de gestación) (véanse Advertencias y precauciones), diarrea, vómitos, exantema, reacciones en el sitio de inyección como hematoma, hemorragia y nódulo.
Raras	Reacciones alérgicas (tales como dermatitis alérgica, dermatitis atópica, eccema), convulsiones (incluidas convulsiones febriles), urticaria(1).
Muy raras	Angioedema, enfermedad de Kawasaki
Reacciones adversas notificadas también después de la vacunación de refuerzo de la serie primaria y/o vacunación de rescate.	
Comunes	Fiebre ≥38 °C rectal (entre 2 y 5 años de edad)
Poco comunes	Reacciones en el sitio de inyección(2) como prurito, inflamación difusa de la extremidad que ha recibido la inyección, que a veces afecta a la articulación adyacente; fiebre >40 °C rectal (edad <2 años); cefalea, náuseas y fiebre >39 °C rectal (entre 2 y 5 años de edad)
Experiencia de poscomercialización	
Raras	Episodio de hipotonía-hiporrespuesta
Muy raras	Anafilaxia

(1) Poco común luego de la vacunación de rescate en niños de 12 a 23 meses de edad.
(2) Luego de la vacunación de refuerzo, los niños >12 meses de edad son más propensos a presentar reacciones en el sitio de inyección, en comparación con los lactantes durante la serie primaria.

Propiedades farmacológicas

Farmacodinamia:

Grupo farmacoterapéutico: vacunas neumocócicas, código ATC: J07AL52

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

1. Eficacia y efectividad:

En un ensayo clínico en fase III/IV a gran escala, doble ciego, controlado, aleatorizado por grupos llevado a cabo en Finlandia (FinIP), se aleatorizaron niños en 4 grupos, conforme a los 2 esquemas infantiles (2 + 1 [3, 5 meses de edad; dosis de refuerzo a los 11 meses] o 3 + 1 [3, 4, 5 meses de edad; dosis de refuerzo a los 11 meses]), para recibir bien Synflorix™ **(**2/3 de los grupos) o bien las vacunas antihepatitis de control (1/3 de los grupos). En las cohortes de rescate, los niños entre 7 y 11 meses de edad recibieron Synflorix™ o hepatitis B en la primera dosis de vacuna de acuerdo con un esquema primario de 2 dosis seguido de una dosis de refuerzo, y los niños entre 12 y 18 meses de edad recibieron 2 dosis de Synflorix™ o hepatitis A en la primera dosis de vacuna. El seguimiento promedio, desde la primera vacunación, fue de 24 a 28 meses para enfermedad invasiva, neumonía diagnosticada en el hospital y prescripciones de medicamentos antimicrobianos de uso ambulatorio. En un estudio anidado, se realizó un seguimiento de los lactantes hasta los 21 meses de edad para evaluar el efecto en el estado de portador nasofaríngeo.

En un ensayo clínico en fase III, doble ciego, aleatorizado, a gran escala (estudio clínico de otitis media y neumonía [COMPAS]), se evaluaron lactantes de 6 a 16 semanas de edad que recibieron Synflorix™ o una vacuna antihepatitis B de control a los 2, 4 y 6 meses de edad, seguido de Synflorix™ o una vacuna antihepatitis A de control, respectivamente, entre los 15 y 18 meses de edad.

1.1. Enfermedad neumocócica invasiva (IPD):

Efectividad/eficacia en ensayos clínicos

Cohorte de lactantes menores de 7 meses de edad en el momento de la inscripción
Se demostró la efectividad (en FinIP) o la eficacia (en COMPAS) de la vacuna en la prevención de la IPD confirmada por cultivo debida a los serotipos de neumococo vacunales (Tabla 1).

Tabla 1: Prevención de la IPD en lactantes que recibieron al menos una dosis de *Synflorix*™ (cohorte total de lactantes vacunados)

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Tipo de IPD	FinIP					COMPAS		
	Cant. de casos			EV (IC del 95%)		Cant. de casos		EV (IC del 95%)
	Synflori Esquema 3 + 1 N 10.273	*Synflori* Esquema 2 + 1 N 10.054	Control[2] N 10.200	Esquema 3 + 1	Esquema 2 + 1	Synflorix Esquema 3 + 1 N 11.798	Control N 11.799	Esquema 3 + 1
Serotipo vacunal[1]	0	1	12	100%[3] (82,8; 100)	91,8%[4] (58,3; 99,6)	0	18	100% (77,3; 100)
Serotipo 6B	0	0	5	100% (54,9; 100)	100% (54,5; 100)	0	2	-
Serotipo 14	0	0	4	100% (39,6; 100)	100% (43,3; 100)	0	9	100% (49,5; 100)
Cualquier serotipo	0	2	14	100%[5] (85,6; 100)	85,8%[5] (49,1; 97,8)	7	21	66,7% (21,8; 85,9)

Cohortes de rescate:

Entre los 15.447 niños que se encontraban en las cohortes de vacunación de rescate, no se observaron casos de IPD confirmados por cultivo en los grupos de Synflorix™ mientras que se observaron 7 casos de IPD en los grupos de control (serotipos 7F y 14 en la cohorte de 7 a 11 meses de edad y serotipos 3, 4, 6B, 15C y 19F en la cohorte de 12 a 18 meses de edad).

Eficacia durante la vigilancia posterior a la comercialización:

En Quebec (Canadá) se incluyó Synflorix® en el calendario de vacunación infantil (2 dosis primarias para lactantes menores de 6 meses de edad y una dosis de refuerzo a las 12 meses) seguido de un periodo de 4,5 años administrando la vacuna neumocócica conjugada (VNC) 7-valente. Basándose en el año y medio de vigilancia tras la introducción de Synflorix®**,** con una cobertura superior al 90% en el grupo de edad elegible para la vacuna, se observó una disminución en la incidencia de IPD debida a serotipos vacunales (consecuencia en gran parte de los cambios producidos en la enfermedad del serotipo 7F) sin un aumento concomitante en la incidencia de IPD debida a serotipos no vacunales, lo que produjo una disminución general en la incidencia de IPD en el grupo de edad diana en comparación con la incidencia informada durante el periodo precedente.

1.2. Neumonía

Efectividad/eficacia en ensayos clínicos

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Se demostró la eficacia vacunal de Synflorix™ frente a la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) probablemente bacteriana en la cohorte de acuerdo al protocolo (ATP) (inmunizada con al menos una serie primaria de 3 dosis) como objetivo principal del estudio COMPAS durante un seguimiento de 38 meses a partir del inicio del estudio: 22,0% (IC del 95%: 7,7; 34,2); valor p ≤0,002; 240 casos/10.295 sujetos en el grupo de Synflorix™ en comparación con 304 casos/10.201 sujetos en el grupo de control.

La NAC probablemente bacteriana se define como casos de NAC confirmados radiológicamente con derrame pleural/consolidación alveolar en la radiografía de tórax o con infiltrados no alveolares pero con proteína C reactiva (PCR) ≥40 mg/L.

La eficacia vacunal frente a la NAC con consolidación alveolar o derrame pleural fue del 25,7% (IC del 95%: 8,4; 39,6) y frente a la sospecha clínica de NAC derivado a radiografía fue del 6,7% (IC del 95%: 0,7; 12,3).

Durante un período de observación más prolongado de 48 meses a partir del inicio del estudio, la eficacia vacunal frente a la NAC probablemente bacteriana fue del 18,2% (IC del 95%: 4,1; 30,3), frente a la NAC con consolidación alveolar o derrame pleural fue del 22,4% (IC del 95%: 5,7; 36,1), y frente a la sospecha clínica de NAC derivada a radiografía fue del 7,3% (IC del 95%: 1,6; 12,6).

En el estudio FinIP, la efectividad de la vacuna en la reducción de casos de neumonía diagnosticada en el hospital fue de 26,7 % (IC del 95 %: 4,9; 43,5) en el esquema infantil 3+1 y de 29,3 % (IC del 95 %: 7,5; 46,3) en el esquema infantil 2+1. Para la vacunación de rescate, la efectividad de la vacuna fue de 33,2 % (IC del 95 %: 3,0; 53,4) en la cohorte de 7 a 11 meses y de 22,4 % (IC del 95 %: -8,7; 44,8) en la cohorte de 12 a 18 meses.

1.3. Otitis media aguda (AOM)

Eficacia en ensayos clínicos:

En COMPAS, se evaluó la eficacia contra la otitis media aguda (AOM).

Tabla 2: Eficacia vacunal frente a la AOM[(1)] en COMPAS (ATP[(2)]: 5989 sujetos)

Tipo o causa de AOM	Eficacia vacunal	IC del 95%
AOM clínica independientemente de la causa	16,1%	-1,1; 30,4[(3)]
Cualquier serotipo de neumococo	56,1%	13,4; 77,8
10 serotipos de neumococos vacunales	67,1%	17,0; 86,9
Serotipos de neumococos con reacción cruzada	25,7%	-232,2; 83,4

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Serotipos de neumococos no vacunales/sin reacción cruzada	25,7%	-231,9; 83,4
NTHi	15,0%	-83,8; 60,7

En otro ensayo doble ciego, aleatorizado, a gran escala (POET) efectuado en la República Checa y en Eslovaquia, los lactantes recibieron una vacuna 11-valente en investigación (11Pn-PD) que contenía los 10 serotipos de Synflorix™ (junto con el serotipo 3 para el cual la eficacia no fue demostrada) o una vacuna de control, conforme a un esquema de vacunación de 3, 4, 5 y 12-15 meses.

Tabla 3: Eficacia vacunal frente a la AOM(1) en POET (ATP(2): 4907 sujetos):

Tipo o causa de AOM	Eficacia vacunal	IC del 95%
AOM clínica independientemente de la causa	33,6 %	20,8; 44,3
Cualquier serotipo de neumococo	51,5%	36,8; 62,9
10 serotipos de neumococos en común con ***Synflorix™***	67,9%	53,0; 78,1
Serotipos de neumococos con reacción cruzada	65,5%	22,4; 84,7
Serotipos de neumococos no vacunales/sin reacción cruzada	8,5%	-64,2; 49,0
NTHi	35,3%	1,8; 57,4

En POET, la eficacia de la vacuna 11Pn-PD frente a la primera aparición de un episodio de AOM debido a los serotipos vacunales fue del 52,6% (IC del 95%: 35,0; 65,5). Se demostró la eficacia específica de los serotipos frente a los primeros episodios de AOM por 6B, 14, 19F y 23F.

No se observó aumento en la incidencia de AOM por los serotipos no vacunales/sin reacción cruzada, ni a causa de otros patógenos bacterianos, en ninguno de los dos ensayos COMPAS (sobre la base de los pocos casos informados) o POET.

Efecto en prescripciones de medicamentos antimicrobianos:

En la cohorte total de lactantes vacunados en FinIP, la vacunación con Synflorix™ redujo las prescripciones de amoxicilina de uso ambulatorio, el antibiótico que se prescribe con mayor frecuencia para AOM, 7,9 % (IC del 95 %: 2,0; 13,4) en el esquema 3+1 y 7,5 % (IC del 95 %: 0,9; 13,6) en el esquema 2+1. En los grupos de Synflorix™, hubo una tendencia hacia la reducción de todas las prescripciones de medicamentos antimicrobianos de uso ambulatorio y en las prescripciones de medicamentos antimicrobianos recomendados generalmente para otitis media e infecciones respiratorias.

1.4. Efecto en el estado de portador nasofaríngeo (NPC):

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Se evaluó el efecto de Synflorix™ en el NPC en el estudio anidado de FinIP (5092 sujetos) y en COMPAS (1921 sujetos). En ambos estudios, Synflorix™ redujo significativamente el estado de portador del tipo vacunal (serotipos combinados, y 6B, 19F y 23F individuales), con una tendencia a aumentar después de la vacunación de refuerzo en el NPC de tipo no vacunal/sin reacción cruzada, lo que ocasionó una disminución neta en el estado de portador de neumococos generales. En el estudio anidado, también se observó una reducción significativa para el serotipo vacunal 14 y para el serotipo con reacción cruzada 19A.

2. Datos de inmunogenicidad

a) No inferioridad inmunitaria frente a la vacuna VNC 7-valente:

En un ensayo de comparación directa con la VNC 7-valente, se demostró la no inferioridad de la respuesta inmune de Synflorix™ medida por ELISA para todos los serotipos, a excepción de 6B y 23F. Para los serotipos 6B y 23F, respectivamente, un 65,9% y un 81,4% de los lactantes vacunados a los 2, 3 y 4 meses alcanzaron el umbral de anticuerpos por ELISA (es decir, 0,2 µg/ml) un mes después de la tercera dosis de Synflorix™, en comparación con un 79,0% y un 94,1% respectivamente, después de 3 dosis de VNC 7-valente. No está clara la relevancia clínica de estas diferencias, ya que un estudio clínico reveló que Synflorix™ era eficaz frente a la IPD causada por el serotipo 6B (véase la Tabla 1). El porcentaje de vacunados que alcanzaron el umbral para los serotipos 1, 5 y 7F en Synflorix™ fue por lo menos tan bueno como la respuesta de VNC 7-valente en conjunto frente a los 7 serotipos comunes.

En el mismo estudio, la proporción de sujetos con respuestas funcionales de anticuerpos (títulos por OPA ≥8) a todos los serotipos incluidos en cada vacuna fue alta (>87,7%), a excepción del serotipo 1 para Synflorix™ luego de la vacunación primaria (65,7%).

La administración de una cuarta dosis (dosis de refuerzo) en el segundo año de vida provocó una respuesta anamnésica de anticuerpos para todos los serotipos de la vacuna, lo que demuestra la inducción de memoria inmunitaria después de la serie primaria.

b) Esquema primario de 3 dosis:

La inmunogenicidad de Synflorix™ se ha evaluado en varios estudios clínicos realizados en África, Asia, Europa y Latinoamérica conforme a diferentes esquemas (6-

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

10-14 semanas, 2-3-4, 3-4-5 o 2-4-6 meses de edad). En múltiples estudios clínicos, se administró una dosis de refuerzo.

Lactantes prematuros:

Se evaluó la inmunogenicidad de Synflorix™ en lactantes muy prematuros (período de gestación: 27-30 semanas), lactantes prematuros (período de gestación: 31-36 semanas) y lactantes nacidos a término (esquema: 2, 4, 6 meses + 15-18 meses). Después de la vacunación primaria, la proporción de sujetos con concentraciones de anticuerpos por ELISA ≥0,2 µg/ml y títulos por OPA ≥8 fue similar para todos los serotipos de la vacuna, independiente de la madurez. Con respecto a los lactantes nacidos a término, se observó una inmunogenicidad similar a los grupos de prematuros, excepto por GMC más bajas de anticuerpos para los serotipos 4, 5 y 9V, y GMT por OPA más bajas para el serotipo 5. Se demostró el desarrollo de memoria inmunitaria para todos los serotipos después de la dosis de refuerzo. La inmunogenicidad frente a la proteína D fue similar, independientemente de la madurez.

c) Esquema primario de 2 dosis antes de los 6 meses de edad:

En un primer estudio, se comparó Synflorix™ con la VNC 7-valente. Dos meses después de la segunda dosis, los porcentajes de sujetos que alcanzaron umbrales de anticuerpos por ELISA y por OPA estuvieron dentro del mismo rango para cada uno de los 7 serotipos comunes, a excepción de los serotipos 6B (más alto para Synflorix™) y 18C (más alto para VNC 7-valente) para el umbral por ELISA. En un segundo estudio, se comparó la inmunogenicidad después de 2 o 3 dosis de Synflorix™. Aunque no hubo un impacto significativo en los sujetos que alcanzaron un umbral de anticuerpos por ELISA, se observó un porcentaje más bajo de sujetos que alcanzó el umbral por OPA para algunos de los serotipos en los sujetos que recibieron inmunización primaria de 2 dosis. En ambos esquemas, se observó una respuesta de refuerzo indicativa de una exposición inmunológica previa.

Después de una sola dosis de provocación de Synflorix™ administrada durante el 4.° año de vida, el factor de aumento de GMC de anticuerpos por ELISA y de títulos medios geométricos (GMT) por OPA, de prevacunación a posvacunación, en los sujetos expuestos previamente a 2 y 3 dosis fue semejante e indicó una respuesta inmune anamnésica para todos los serotipos de la vacuna. Se demostró que un esquema primario de 3 dosis produce una respuesta más alta frente a la proteína D que un esquema primario de 2 dosis. Se demostró que se produce respuesta inmune anamnésica frente a la proteína D con ambos esquemas. Sin embargo, la relevancia clínica de estas observaciones todavía se desconoce.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

d) Vacunación de rescate (lactantes y niños mayores no vacunados previamente):

En un primer estudio, se evaluó la vacunación con Synflorix™ en sujetos con edades de 7 a 11 meses (2 dosis primarias + dosis de refuerzo en el segundo año de vida), de 12 a 23 meses (2 dosis) y de 2 a 5 años (1 dosis):

- En niños de 7 a 11 meses de edad, las respuestas inmunes después de la dosis de refuerzo fueron en general similares a las observadas después de la dosis de refuerzo en lactantes inmunizados previamente con 3 dosis antes de los 6 meses de edad.
- En niños de 12 a 23 meses de edad, las respuestas inmunes fueron semejantes a las de después de 3 dosis en lactantes, excepto para 18C y 19F.En niños de 2 a 5 años de edad, se observaron GMC de anticuerpos por ELISA y GMT por OPA más bajos para algunos serotipos de la vacuna en comparación con la serie primaria de 3 dosis en lactantes.

En un segundo estudio, se demostró que con una sola dosis de Synflorix™ administrada durante el segundo año de vida, después de dos dosis de refuerzo entre los 12 y 20 meses de edad, se obtuvo un aumento significativo de GMC de anticuerpos por ELISA y GMT por OPA, lo que evidencia una memoria inmunológica.

En un tercer estudio, se demostró que 2 dosis de Synflorix™ con un intervalo de 2 meses comenzando entre los 36 y 46 meses de edad producían GMC de anticuerpos por ELISA y GMT por OPA más altos que los observados después de una serie primaria de 3 dosis para cada serotipo de la vacuna y una respuesta inmune semejante para la proteína D.

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

- Modificación de Interacciones
- Modificación de Reacciones adversas
- Propiedades farmacológicas
- Inserto versión GDS12/IPI13 (11-mar-2014)
- Información para prescribir versión GDS12/IPI13 (11-mar-2014)

Nuevas Interacciones:

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Synflorix® puede administrarse concomitantemente con cualquiera de las siguientes vacunas monovalentes o de combinación [incluyendo DTPa-HBV-IPV/Hib y DTPw-HBV/Hib]: vacuna antidiftérica-antitetánica-antipertussis acelular (DTPa), vacuna antihepatitis B (HBV), vacuna antipoliomielítica inactivada (IPV), vacuna contra el *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), vacuna antidiftérica-antitetánica-antipertussis a base de células completas (DTPw), vacuna contra el sarampión-parotiditis-rubéola (MMR), vacuna contra la varicela, vacuna conjugada antimeningocócica serogrupo C (conjugados CRM_{197} y TT), vacuna conjugada antimeningocócica de serogrupos A, C, W-135 e Y (conjugado TT), vacuna antipoliomielítica oral (OPV) y vacuna contra rotavirus. Las diferentes vacunas inyectables siempre deberán administrarse en sitios de inyección distintos.

Los estudios clínicos demostraron que la respuesta inmune y los perfiles de seguridad de las vacunas coadministradas no se vieron afectados, a excepción de la respuesta frente al poliovirus tipo 2 inactivado, para el cual se observaron resultados inconsistentes en los estudios (oscilando la seroprotección entre 78% y 100%). Además, cuando la vacuna antimeningocócica de serogrupos A, C, W-135 e Y (conjugado TT) se coadministró con una dosis de refuerzo de *Synflorix*® durante el segundo año de vida en niños inmunizados previamente con 3 dosis de *Synflorix*®, se observó que las concentraciones medias geométricas (GMC) de anticuerpos y los títulos medios geométricos de anticuerpos por ensayo opsonofagocítico (GMT por OPA) eran más bajos solo para el serotipo 18C. Se observó un aumento de las respuestas de anticuerpos frente a los antígenos Hib-TT conjugado, diftérico y tetánico. Se desconoce la relevancia clínica de las observaciones mencionadas.

Al igual que con otras vacunas puede esperarse que, en pacientes que estén recibiendo tratamiento inmunosupresor, no se obtenga una respuesta adecuada.

Nuevas Reacciones adversas:

Los estudios clínicos implicaron la administración de aproximadamente 64.000 dosis de Synflorix® a aproximadamente 22.500 niños sanos y 137 lactantes prematuros como vacunación primaria. Aproximadamente 19.500 niños sanos y 116 lactantes prematuros recibieron una dosis de refuerzo de Synflorix® en el segundo año de vida. Asimismo se evaluó la seguridad en aproximadamente 400 niños de entre 2 y 5 años de edad. En todos los ensayos, Synflorix® fue administrado concomitantemente con las vacunas recomendadas en la niñez.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

No se vio ningún aumento de la incidencia o severidad de las reacciones adversas con las dosis subsiguientes de la serie de vacunación primaria.

La reactogenicidad fue mayor en los niños que recibieron las vacunas antipertussis a base de células completas concomitantemente.

Las reacciones adversas más comunes que se observaron consistieron en enrojecimiento en el sitio de inyección (después de la vacunación primaria), irritabilidad (después de la vacunación primaria y de la vacunación de refuerzo) y dolor en el sitio de inyección (después de la vacunación de refuerzo). La mayoría de estas reacciones fueron de severidad leve a moderada y no fueron duraderas.

Las reacciones adversas informadas (para todos los grupos etarios) se enumeran de acuerdo con la siguiente frecuencia: muy comunes (≥1/10); comunes (≥1/100 a <1/10); poco comunes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1000); muy raras (<1/10.000).

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Frecuencia	Reacciones adversas
Estudios clínicos	
Muy comunes	**Pérdida del apetito, irritabilidad, somnolencia, dolor, enrojecimiento, inflamación en el sitio de inyección, fiebre ≥38 °C rectal (edad <2 años).**
Comunes	**Reacciones en el sitio de inyección como induración en el sitio de inyección, fiebre >39 °C rectal (edad <2 años).**
Poco comunes	**Llanto anormal, apnea en lactantes muy prematuros (≤28 semanas de gestación) (véanse Advertencias y precauciones), diarrea, vómitos, exantema, reacciones en el sitio de inyección como hematoma, hemorragia y nódulo.**
Raras	**Reacciones alérgicas (tales como dermatitis alérgica, dermatitis atópica, eccema), convulsiones (incluidas convulsiones febriles), urticaria[(1)].**
Muy raras	**Angioedema, enfermedad de Kawasaki**
Reacciones adversas notificadas también después de la vacunación de refuerzo de la serie primaria y/o vacunación de rescate.	
Comunes	**Fiebre ≥38 °C rectal (entre 2 y 5 años de edad)**
Poco comunes	**Reacciones en el sitio de inyección[(2)] como prurito, inflamación difusa de la extremidad que ha recibido la inyección, que a veces afecta a la articulación adyacente; fiebre >40 °C rectal (edad <2 años); cefalea, náuseas y fiebre >39 °C rectal (entre 2 y 5 años de edad)**
Experiencia de poscomercialización	
Raras	**Episodio de hipotonía-hiporrespuesta**
Muy raras	**Anafilaxia**

[(1)] Poco común luego de la vacunación de rescate en niños de 12 a 23 meses de edad.
[(2)] Luego de la vacunación de refuerzo, los niños >12 meses de edad son más propensos a presentar reacciones en el sitio de inyección, en comparación con los lactantes durante la serie primaria.

Propiedades farmacológicas

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Farmacodinamia:

Grupo farmacoterapéutico: vacunas neumocócicas, código ATC: J07AL52

1. Eficacia y efectividad:

En un ensayo clínico en fase III/IV a gran escala, doble ciego, controlado, aleatorizado por grupos llevado a cabo en Finlandia (FinIP), se aleatorizaron niños en 4 grupos, conforme a los 2 esquemas infantiles (2 + 1 [3, 5 meses de edad; dosis de refuerzo a los 11 meses] o 3 + 1 [3, 4, 5 meses de edad; dosis de refuerzo a los 11 meses]), para recibir bien Synflorix® (2/3 de los grupos) o bien las vacunas antihepatitis de control (1/3 de los grupos). En las cohortes de rescate, los niños entre 7 y 11 meses de edad recibieron Synflorix® o hepatitis B en la primera dosis de vacuna de acuerdo con un esquema primario de 2 dosis seguido de una dosis de refuerzo, y los niños entre 12 y 18 meses de edad recibieron 2 dosis de Synflorix® o hepatitis A en la primera dosis de vacuna. El seguimiento promedio, desde la primera vacunación, fue de 24 a 28 meses para enfermedad invasiva, neumonía diagnosticada en el hospital y prescripciones de medicamentos antimicrobianos de uso ambulatorio. En un estudio anidado, se realizó un seguimiento de los lactantes hasta los 21 meses de edad para evaluar el efecto en el estado de portador nasofaríngeo.

En un ensayo clínico en fase III, doble ciego, aleatorizado, a gran escala (estudio clínico de otitis media y neumonía [COMPAS]), se evaluaron lactantes de 6 a 16 semanas de edad que recibieron Synflorix® o una vacuna antihepatitis B de control a los 2, 4 y 6 meses de edad, seguido de Synflorix® o una vacuna antihepatitis A de control, respectivamente, entre los 15 y 18 meses de edad.

1.1. Enfermedad neumocócica invasiva (IPD):

Efectividad/eficacia en ensayos clínicos

Cohorte de lactantes menores de 7 meses de edad en el momento de la inscripción
Se demostró la efectividad (en FinIP) o la eficacia (en COMPAS) de la vacuna en la prevención de la IPD confirmada por cultivo debida a los serotipos de neumococo vacunales (Tabla 1).

Tabla 1: Prevención de la IPD en lactantes que recibieron al menos una dosis de *Synflorix*™ (cohorte total de lactantes vacunados)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Tipo de IPD	FinIP					COMPAS		
	Cant. de casos			EV (IC del 95%)		Cant. de casos		EV (IC del 95%)
	Synflorix Esquema 3 + 1	*Synflorix* Esquema 2 + 1	Control[2]	Esquema 3 + 1	Esquema 2 + 1	Synflorix Esquema 3 + 1	Control	Esquema 3 + 1
	N 10.273	N 10.054	N 10.200			N 11.798	N 11.799	
Serotipo vacunal[1]	0	1	12	100%[3] (82,8; 100)	91,8%[4] (58,3; 99,6)	0	18	100% (77,3; 100)
Serotipo 6B	0	0	5	100% (54,9; 100)	100% (54,5; 100)	0	2	-
Serotipo 14	0	0	4	100% (39,6; 100)	100% (43,3; 100)	0	9	100% (49,5; 100)
Cualquier serotipo	0	2	14	100%[5] (85,6; 100)	85,8%[5] (49,1; 97,8)	7	21	66,7% (21,8; 85,9)

Cohortes de rescate:

Entre los 15.447 niños que se encontraban en las cohortes de vacunación de rescate, no se observaron casos de IPD confirmados por cultivo en los grupos de Synflorix® mientras que se observaron 7 casos de IPD en los grupos de control (serotipos 7F y 14 en la cohorte de 7 a 11 meses de edad y serotipos 3, 4, 6B, 15C y 19F en la cohorte de 12 a 18 meses de edad).

Eficacia durante la vigilancia posterior a la comercialización:

En Quebec (Canadá) se incluyó Synflorix® en el calendario de vacunación infantil (2 dosis primarias para lactantes menores de 6 meses de edad y una dosis de refuerzo a los 12 meses) seguido de un periodo de 4,5 años administrando la vacuna neumocócica conjugada (VNC) 7-valente. Basándose en el año y medio de vigilancia tras la introducción de Synflorix®, con una cobertura superior al 90% en el grupo de edad elegible para la vacuna, se observó una disminución en la incidencia de IPD debida a serotipos vacunales (consecuencia en gran parte de los cambios producidos en la enfermedad del serotipo 7F) sin un aumento concomitante en la incidencia de IPD debida a serotipos no vacunales, lo que produjo una disminución general en la incidencia de IPD en el grupo de edad diana en comparación con la incidencia informada durante el periodo precedente.

1.2. Neumonía

Efectividad/eficacia en ensayos clínicos

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Se demostró la eficacia vacunal de Synflorix® frente a la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) probablemente bacteriana en la cohorte de acuerdo al protocolo (ATP) (inmunizada con al menos una serie primaria de 3 dosis) como objetivo principal del estudio COMPAS durante un seguimiento de 38 meses a partir del inicio del estudio: 22,0% (IC del 95%: 7,7; 34,2); valor p ≤0,002; 240 casos/10.295 sujetos en el grupo de Synflorix™ en comparación con 304 casos/10.201 sujetos en el grupo de control.

La NAC probablemente bacteriana se define como casos de NAC confirmados radiológicamente con derrame pleural/consolidación alveolar en la radiografía de tórax o con infiltrados no alveolares pero con proteína C reactiva (PCR) ≥40 mg/L.

La eficacia vacunal frente a la NAC con consolidación alveolar o derrame pleural fue del 25,7% (IC del 95%: 8,4; 39,6) y frente a la sospecha clínica de NAC derivado a radiografía fue del 6,7% (IC del 95%: 0,7; 12,3).

Durante un período de observación más prolongado de 48 meses a partir del inicio del estudio, la eficacia vacunal frente a la NAC probablemente bacteriana fue del 18,2% (IC del 95%: 4,1; 30,3), frente a la NAC con consolidación alveolar o derrame pleural fue del 22,4% (IC del 95%: 5,7; 36,1), y frente a la sospecha clínica de NAC derivada a radiografía fue del 7,3% (IC del 95%: 1,6; 12,6).

En el estudio FinIP, la efectividad de la vacuna en la reducción de casos de neumonía diagnosticada en el hospital fue de 26,7 % (IC del 95 %: 4,9; 43,5) en el esquema infantil 3+1 y de 29,3 % (IC del 95 %: 7,5; 46,3) en el esquema infantil 2+1. Para la vacunación de rescate, la efectividad de la vacuna fue de 33,2 % (IC del 95 %: 3,0; 53,4) en la cohorte de 7 a 11 meses y de 22,4 % (IC del 95 %: -8,7; 44,8) en la cohorte de 12 a 18 meses.

1.3. Otitis media aguda (AOM)

Eficacia en ensayos clínicos:

En COMPAS, se evaluó la eficacia contra la otitis media aguda (AOM).

Tabla 2: Eficacia vacunal frente a la AOM(1) en COMPAS (ATP(2): 5989 sujetos)

Tipo o causa de AOM	Eficacia vacunal	IC del 95%
AOM clínica independientemente de la causa	16,1%	-1,1; 30,4(3)
Cualquier serotipo de neumococo	56,1%	13,4; 77,8

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

10 serotipos de neumococos vacunales	67,1%	17,0; 86,9
Serotipos de neumococos con reacción cruzada	25,7%	-232,2; 83,4
Serotipos de neumococos no vacunales/sin reacción cruzada	25,7%	-231,9; 83,4
NTHi	15,0%	-83,8; 60,7

En otro ensayo doble ciego, aleatorizado, a gran escala (POET) efectuado en la República Checa y en Eslovaquia, los lactantes recibieron una vacuna 11-valente en investigación (11Pn-PD) que contenía los 10 serotipos de Synflorix® (junto con el serotipo 3 para el cual la eficacia no fue demostrada) o una vacuna de control, conforme a un esquema de vacunación de 3, 4, 5 y 12-15 meses.

Tabla 3: Eficacia vacunal frente a la AOM(1) en POET (ATP(2): 4907 sujetos):

Tipo o causa de AOM	Eficacia vacunal	IC del 95%
AOM clínica independientemente de la causa	33,6 %	20,8; 44,3
Cualquier serotipo de neumococo	51,5%	36,8; 62,9
10 serotipos de neumococos en común con *Synflorix*™	67,9%	53,0; 78,1
Serotipos de neumococos con reacción cruzada	65,5%	22,4; 84,7
Serotipos de neumococos no vacunales/sin reacción cruzada	8,5%	-64,2; 49,0
NTHi	35,3%	1,8; 57,4

En POET, la eficacia de la vacuna 11Pn-PD frente a la primera aparición de un episodio de AOM debido a los serotipos vacunales fue del 52,6% (IC del 95%: 35,0; 65,5). Se demostró la eficacia específica de los serotipos frente a los primeros episodios de AOM por 6B, 14, 19F y 23F.

No se observó aumento en la incidencia de AOM por los serotipos no vacunales/sin reacción cruzada, ni a causa de otros patógenos bacterianos, en ninguno de los dos ensayos COMPAS (sobre la base de los pocos casos informados) o POET.

Efecto en prescripciones de medicamentos antimicrobianos:

En la cohorte total de lactantes vacunados en FinIP, la vacunación con Synflorix® redujo las prescripciones de amoxicilina de uso ambulatorio, el antibiótico que se prescribe con mayor frecuencia para AOM, 7,9 % (IC del 95 %: 2,0; 13,4) en el esquema 3+1 y 7,5 % (IC del 95 %: 0,9; 13,6) en el esquema 2+1. En los grupos de Synflorix®, hubo una tendencia hacia la reducción de todas las prescripciones de medicamentos antimicrobianos de uso ambulatorio y en las prescripciones de medicamentos antimicrobianos recomendados generalmente para otitis media e infecciones respiratorias.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

1.4. Efecto en el estado de portador nasofaríngeo (NPC):

Se evaluó el efecto de Synflorix® en el NPC en el estudio anidado de FinIP (5092 sujetos) y en COMPAS (1921 sujetos). En ambos estudios, Synflorix® redujo significativamente el estado de portador del tipo vacunal (serotipos combinados, y 6B, 19F y 23F individuales), con una tendencia a aumentar después de la vacunación de refuerzo en el NPC de tipo no vacunal/sin reacción cruzada, lo que ocasionó una disminución neta en el estado de portador de neumococos generales. En el estudio anidado, también se observó una reducción significativa para el serotipo vacunal 14 y para el serotipo con reacción cruzada 19A.

2. Datos de inmunogenicidad

a) No inferioridad inmunitaria frente a la vacuna VNC 7-valente:

En un ensayo de comparación directa con la VNC 7-valente, se demostró la no inferioridad de la respuesta inmune de Synflorix® medida por ELISA para todos los serotipos, a excepción de 6B y 23F. Para los serotipos 6B y 23F, respectivamente, un 65,9% y un 81,4% de los lactantes vacunados a los 2, 3 y 4 meses alcanzaron el umbral de anticuerpos por ELISA (es decir, 0,2 µg/mL) un mes después de la tercera dosis de Synflorix®, en comparación con un 79,0% y un 94,1% respectivamente, después de 3 dosis de VNC 7-valente. No está clara la relevancia clínica de estas diferencias, ya que un estudio clínico reveló que Synflorix® era eficaz frente a la IPD causada por el serotipo 6B (véase la Tabla 1). El porcentaje de vacunados que alcanzaron el umbral para los serotipos 1, 5 y 7F en Synflorix® fue por lo menos tan bueno como la respuesta de VNC 7-valente en conjunto frente a los 7 serotipos comunes.

En el mismo estudio, la proporción de sujetos con respuestas funcionales de anticuerpos (títulos por OPA ≥8) a todos los serotipos incluidos en cada vacuna fue alta (>87,7%), a excepción del serotipo 1 para Synflorix® luego de la vacunación primaria (65,7%).

La administración de una cuarta dosis (dosis de refuerzo) en el segundo año de vida provocó una respuesta anamnésica de anticuerpos para todos los serotipos de la vacuna, lo que demuestra la inducción de memoria inmunitaria después de la serie primaria.

b) Esquema primario de 3 dosis:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

La inmunogenicidad de Synflorix® se ha evaluado en varios estudios clínicos realizados en África, Asia, Europa y Latinoamérica conforme a diferentes esquemas (6-10-14 semanas, 2-3-4, 3-4-5 o 2-4-6 meses de edad). En múltiples estudios clínicos, se administró una dosis de refuerzo.

Lactantes prematuros:

Se evaluó la inmunogenicidad de Synflorix® en lactantes muy prematuros (período de gestación: 27-30 semanas), lactantes prematuros (período de gestación: 31-36 semanas) y lactantes nacidos a término (esquema: 2, 4, 6 meses + 15-18 meses). Después de la vacunación primaria, la proporción de sujetos con concentraciones de anticuerpos por ELISA ≥ 0,2 µg/mL y títulos por OPA ≥8 fue similar para todos los serotipos de la vacuna, independiente de la madurez. Con respecto a los lactantes nacidos a término, se observó una inmunogenicidad similar a los grupos de prematuros, excepto por GMC más bajas de anticuerpos para los serotipos 4, 5 y 9V, y GMT por OPA más bajas para el serotipo 5. Se demostró el desarrollo de memoria inmunitaria para todos los serotipos después de la dosis de refuerzo. La inmunogenicidad frente a la proteína D fue similar, independientemente de la madurez.

c) Esquema primario de 2 dosis antes de los 6 meses de edad:

En un primer estudio, se comparó Synflorix® con la VNC 7-valente. Dos meses después de la segunda dosis, los porcentajes de sujetos que alcanzaron umbrales de anticuerpos por ELISA y por OPA estuvieron dentro del mismo rango para cada uno de los 7 serotipos comunes, a excepción de los serotipos 6B (más alto para Synflorix®) y 18C (más alto para VNC 7-valente) para el umbral por ELISA. En un segundo estudio, se comparó la inmunogenicidad después de 2 o 3 dosis de Synflorix®. Aunque no hubo un impacto significativo en los sujetos que alcanzaron un umbral de anticuerpos por ELISA, se observó un porcentaje más bajo de sujetos que alcanzó el umbral por OPA para algunos de los serotipos en los sujetos que recibieron inmunización primaria de 2 dosis. En ambos esquemas, se observó una respuesta de refuerzo indicativa de una exposición inmunológica previa.

Después de una sola dosis de provocación de Synflorix® administrada durante el 4.° año de vida, el factor de aumento de GMC de anticuerpos por ELISA y de títulos medios geométricos (GMT) por OPA, de prevacunación a posvacunación, en los sujetos expuestos previamente a 2 y 3 dosis fue semejante e indicó una

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

respuesta inmune anamnésica para todos los serotipos de la vacuna. Se demostró que un esquema primario de 3 dosis produce una respuesta más alta frente a la proteína D que un esquema primario de 2 dosis. Se demostró que se produce respuesta inmune anamnésica frente a la proteína D con ambos esquemas. Sin embargo, la relevancia clínica de estas observaciones todavía se desconoce.

d) Vacunación de rescate (lactantes y niños mayores no vacunados previamente):

En un primer estudio, se evaluó la vacunación con Synflorix® en sujetos con edades de 7 a 11 meses (2 dosis primarias + dosis de refuerzo en el segundo año de vida), de 12 a 23 meses (2 dosis) y de 2 a 5 años (1 dosis):

- **En niños de 7 a 11 meses de edad, las respuestas inmunes después de la dosis de refuerzo fueron en general similares a las observadas después de la dosis de refuerzo en lactantes inmunizados previamente con 3 dosis antes de los 6 meses de edad.**
- **En niños de 12 a 23 meses de edad, las respuestas inmunes fueron semejantes a las de después de 3 dosis en lactantes, excepto para 18C y 19F.En niños de 2 a 5 años de edad, se observaron GMC de anticuerpos por ELISA y GMT por OPA más bajos para algunos serotipos de la vacuna en comparación con la serie primaria de 3 dosis en lactantes.**

En un segundo estudio, se demostró que con una sola dosis de Synflorix® administrada durante el segundo año de vida, después de dos dosis de refuerzo entre los 12 y 20 meses de edad, se obtuvo un aumento significativo de GMC de anticuerpos por ELISA y GMT por OPA, lo que evidencia una memoria inmunológica.

En un tercer estudio, se demostró que 2 dosis de Synflorix® con un intervalo de 2 meses comenzando entre los 36 y 46 meses de edad producían GMC de anticuerpos por ELISA y GMT por OPA más altos que los observados después de una serie primaria de 3 dosis para cada serotipo de la vacuna y una respuesta inmune semejante para la proteína D.

3.4.21. SEROXAT® CR 25 mg

Expediente : 19938739

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Radicado : 2014088054
Fecha : 2014/07/18
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada tableta de liberacion prolongada contiene paroxetina clorhidrato hemihidratado equivalente a paroxetina 25 mg

Forma farmacéutica: Tableta de liberacion prolongada

Indicaciones: Tratamiento del trastorno depresivo mayor, trastorno de pánico con o sin agorafobia. Indicado en el tratamiento del síndrome disfórico premenstrual, trastorno de ansiedad social/fobia social

Contraindicaciones: Embarazo y lactancia, niños y adolescentes menores de 18 años. Hipersensibilidad a la paroxetina. enfermedad hepática y renal, uso concomitante con inhibidores de la MAO o por lo menos 14 días después de su retiro, pacientes que reciben concomitantemente litio, alcohol, pacientes que requieren ánimo vigilante.

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

- Modificación de Interacciones
- Modificación de Efectos Adversos
- Propiedades farmacológicas
- Inserto versión GDS40/IPI20 del 25 de Abril de 2014
- Información para prescribir versión GDS40/IPI20 del 25 de Abril de 2014

Nuevas Interacciones:

Fármacos serotoninérgicos:

Como ocurre con otros ISRSs, la administración concurrente con fármacos serotoninérgicos puede conducir a una incidencia de efectos asociados con el 5-HT (síndrome serotoninérgico: Se recomienda precaución y estrecha supervisión médica cuando se usan fármacos serotoninérgicos (como L-triptófano, triptanos, tramadol, ISRS, litio, fentanilo y preparaciones de la Hierba de San Juan - *Hypericum perforatum*) en combinación con Seroxat *CR*.

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

El uso concominante de Seroxat e inhibidores de la MAO (incluyendo linezolida, un antibiotico que es un inhibidor reversible no-selectivo de la MAO y cloruro de metiltioninio (azul de metileno)) está contraindicado.

Pimozida:

En un estudio realizado con una dosis baja y simple de pimozida (2 mg), se demostró un aumento en las concentraciones de pimozida al coadministrarse con paroxetina. Esto se explica por las propiedades inhibitorias conocidas que tiene la paroxetina sobre la CYP2D6. Se contraindica el uso concomitante de pimozida y Seroxat CR en tabletas, debido al estrecho índice terapéutico de la pimozida y a su conocida capacidad de prolongar el intervalo QT.

Enzimas metabolizadoras de fármacos:

El metabolismo y la farmacocinética de la paroxetina pueden verse afectados por la inducción o inhibición de las enzimas metabolizadoras de fármacos.
Cuando la paroxetina se administra concurrentemente con algún inhibidor conocido de las enzimas metabolizadoras de fármacos, debe considerarse la administración de dosis que se encuentren en el límite inferior del intervalo.

No se considera necesario realizar algún ajuste inicial en la dosificación al administrar el fármaco de manera concurrente con inductores conocidos de las enzimas metabolizadoras de fármacos (p.ej., carbamazepina, rifampicina, fenobarbital, fenitoína). Cualquier ajuste subsiguiente de la dosificación debe guiarse por el efecto clínico (tolerabilidad y eficacia).

Fosamprenavir/ritonavir: La administración concurrente de fosamprenavir/ritonavir con paroxetina disminuye significativamente las concentraciones plasmáticas de paroxetina. Cualquier ajuste de la dosificación debe realizarse monitoreando el efecto clínico (tolerabilidad y eficacia).

Prociclidina: La administración diaria de paroxetina aumenta significativamente las concentraciones plasmáticas de prociclidina. Si se observan efectos anticolinérgicos, debe hacerse una reducción en la dosificación de prociclidina.

Anticonvulsivos: carbamazepina, fenitoína, valproato de sodio. La administración concomitante no parece mostrar efecto alguno en el perfil farmacocinético/farmacodinámico en los pacientes epilépticos.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Bloqueadores Neuromusculares
Los ISRSs pueden reducir la actividad plasmática de la colinesterasa resultando en una prolongación del efecto bloqueador neuromuscular de mivacuronio y suxametonio.

Potencia inhibidora de la CYP2D6 de la paroxetina:

Como sucede con otros agentes antidepresivos, incluyendo otros ISRSs, la paroxetina inhibe la enzima CYP2D6 del citocromo P450 hepático. La inhibición de la CYP2D6 puede conducir a un aumento en las concentraciones plasmáticas de los fármacos administrados concurrentemente, que se metabolizan por esta enzima. Entre estos se incluyen ciertos antidepresivos tricíclicos (p.ej. amitriptilina, nortriptilina, imipramina y desipramina), neurolépticos derivados de la fenotiazina (p.ej., perfenazina y tioridazina), risperidona, atomoxetina, ciertos antiarrítmicos tipo 1c (p.ej., propafenona y flecainida) y metoprolol.

El tamoxifeno tiene un importante metabolito activo, el endoxifeno, el cual es producido por la isoenzima CYP2D6 y contribuye significativamente al perfil de eficacia del tamoxifeno. La inhibición irreversible de la isoenzima CYP2D6 por parte de la paroxetina conduce a una reducción en las concentraciones plasmáticas de endoxifeno

CYP3A4:

Un estudio de interacciones *in vivo*, que incluyó la coadministración de paroxetina y terfenadina, un sustrato del citocromo CYP3A4, bajo condiciones de estado estacionario, no reveló efecto alguno de la paroxetina sobre la farmacocinética de la terfenadina. Un estudio similar de interacciones *in vivo*, no reveló efecto alguno de la paroxetina sobre la farmacocinética del alprazolam, ni viceversa. No sería de esperarse que la administración concurrente de paroxetina con terfenadina, alprazolam y otros fármacos que sean sustratos de la CYP3A4, ocasionara algún riesgo.

Los estudios clínicos han mostrado que la absorción y la farmacocinética de la paroxetina no se ven afectadas, o sólo se afectan marginalmente (es decir, a un nivel que no justifica cambio alguno en el régimen de dosificación) por:

- Alimentos
- Antiácidos
- Digoxina
- Propranolol

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

- Alcohol: La paroxetina no aumenta el deterioro de las habilidades mentales y psicomotoras ocasionado por el alcohol; no obstante, no es aconsejable el uso concomitante de *Seroxat* y alcohol.

Nuevos Efectos Adversos:

Algunos de los efectos adversos que se listan a continuación pueden disminuir en intensidad y frecuencia de ocurrencia al continuar con el tratamiento, por lo que generalmente no conducen a la suspensión de la terapia.

A continuación se listan los efectos adversos medicamentosos por clase de sistema de órganos y frecuencia de ocurrencia. La frecuencia de ocurrencia se define como: muy común (≥1/10), común (≥1/100, <1/10), no común (≥1/1,000, <1/100), raro (≥1/10,000, <1/1,000), muy raro (<1/10,000), con inclusión de comunicaciones aisladas. Por lo general, los efectos comunes y no comunes se determinaron a partir de datos globales de seguridad, reunidos de una población de pruebas clínicas de más de 8000 pacientes tratados con paroxetina, y se citan como una incidencia de ocurrencia superior a la del grupo tratado con placebo. Los efectos raros y muy raros se determinaron generalmente a partir de datos posteriores a la comercialización y, además, se refieren a una tasa comunicada más que a una frecuencia verdadera.

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático:

No comunes: hemorragia anormal, predominantemente de la piel y las membranas mucosas

Muy raros: trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunitario:

Muy raros: reacciones alérgicas graves (incluyendo reacciones anafilactoides y angioedema).

Trastornos endocrinos:

Muy raros: síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH, por sus siglas en inglés).

Trastornos metabólicos y nutricionales:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Comunes: Aumentos en las concentraciones de colesterol, disminución del apetito.
Raros: Hiponatriemia.
Los casos comunicados de hiponatriemia han tenido lugar predominantemente en pacientes de edad avanzada y en ocasiones se debe al síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH).
Trastornos psiquiátricos:

Comunes: Somnolencia, insomnio, agitación, sueño de contenido alterado (incluyendo pesadillas).
No comunes: Confusión, alucinaciones.
Raros: Reacciones maníacas.
Existe la posibilidad de que estos síntomas se deban a la enfermedad subyacente.

Trastornos del sistema nervioso:

Comunes: Mareos, temblores, cefalea.

No comunes: Trastornos extrapiramidales.

Raros: Convulsiones, acatisia, síndrome de piernas inquietas (RLS, por sus siglas en inglés).

Muy raros: Síndrome serotoninérgico (los síntomas pueden incluir agitación, confusión, diaforesis, alucinaciones, hiperreflexia, mioclonía, taquicardia con escalofríos y temblores).

Se han recibido comunicaciones de trastornos extrapiramidales, incluyendo distonía bucofacial, en pacientes que en ocasiones presentan trastornos psicomotores subyacentes, o que se encontraban bajo terapia neuroléptica.

Trastornos oculares:
Comunes: Visión borrosa.
No comunes: Midriasis
Muy raros: Glaucoma agudo

Trastornos cardiacos:
No comunes: Taquicardia sinusal.

Trastornos vasculares:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

No comunes: Hipotensión ortostática.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Comunes: Bostezos.

Trastornos gastrointestinales:

Muy comunes: Náuseas.

Comunes: Estreñimiento, diarrea, vómito, resequedad de la boca

Muy raros: Hemorragia gastrointestinal.

Trastornos hepatobiliares:

Raros: Elevación en las concentraciones de enzimas hepáticas.

Muy raros: Eventos hepáticos (como hepatitis, en ocasiones asociada con ictericia o insuficiencia hepática, o con ambos trastornos)

Se han producido comunicaciones de elevaciones en las concentraciones de enzimas hepáticas. En muy raras ocasiones, también se han recibido comunicaciones posteriores a la comercialización de eventos hepáticos (como hepatitis, en ocasiones asociada con ictericia o insuficiencia hepática, o con ambos trastornos). Se debe considerar la necesidad de suspender la administración de paroxetina si se presenta alguna elevación prolongada en los resultados de las pruebas de función hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Comunes: Sudoración.

No comunes: Exantema.
Muy raros: reacciones adversas cutáneas severas (incluyendo eritema multiforme, síndrome Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica), urticaria, reacciones de fotosensibilidad.

Trastornos renales y urinarios:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

No comunes: Retención urinaria, incontinencia urinaria.

Trastornos mamarios y del aparato reproductor:

Muy comunes: disfunción sexual.
Raros: hiperprolactinemia / galactorrea, trastornos menstruales (incluyendo menorragia, metrorragia y amenorrea).

Trastornos generales y en el sitio de administración:

Comunes: Astenia, aumento del peso corporal.
Muy raros: Edema periférico.
Síntomas que se observan al suspender el tratamiento con paroxetina:

Comunes: Mareos, trastornos sensitivos, trastornos del sueño, ansiedad, cefalea.

No comunes: Agitación, náuseas, temblores, confusión, sudoración, diarrea.

Como ocurre con muchos medicamentos psicoactivos, la suspensión de la terapia con Seroxat (en particular cuando es abrupta) puede ocasionar la aparición de síntomas, como mareos, trastornos sensitivos (incluyendo parestesia, sensaciones de choque eléctrico y acúfenos), trastornos del sueño (incluyendo sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas, cefalea, temblores, confusión, diarrea y sudoración. En la mayoría de los pacientes estos eventos son de grado leve a moderado y de resolución espontánea. Aparentemente, ningún grupo particular de pacientes se encuentra en mayor riesgo de presentar estos síntomas; por tanto, es aconsejable que cuando ya no se requiera el tratamiento con paroxetina, se realice una suspensión gradual de la dosis, disminuyéndola progresivamente

Efectos Adversos de las Pruebas Clínicas Pediátricas:

En las pruebas clínicas pediátricas se comunicaron los siguientes efectos adversos, con una frecuencia de ocurrencia de cuando menos un 2% de pacientes y a una tasa de cuando menos el doble que la del placebo: inestabilidad emocional (incluyendo autoagresión, pensamientos suicidas, intento de suicidio, llanto y fluctuaciones del estado de ánimo), hostilidad, disminución del apetito, temblores, sudoración, hipercinesia y agitación. Los pensamientos suicidas y los intentos de suicidio se observaron principalmente en las pruebas clínicas realizadas en adolescentes con trastorno depresivo mayor. Los casos de hostilidad se presentaron particularmente en

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

niños con trastorno obsesivo compulsivo y, en especial, en menores de 12 años de edad.

En aquellos estudios en los que se empleó un régimen de reducción progresiva de la dosis (reducción de la dosis diaria en 10 mg/día, a intervalos semanales, a una dosis de 10 mg/día administrados durante una semana), los síntomas que se comunicaron durante la fase de reducción progresiva de la dosis, o al suspender el tratamiento con Seroxat, con una frecuencia de ocurrencia de cuando menos un 2% de pacientes y a una tasa de cuando menos el doble que la del placebo, fueron: inestabilidad emocional, nerviosismo, mareos, náuseas y dolor abdominal.

Propiedades farmacológicas:

Farmacodinamia:

Mecanismo de Acción:
La paroxetina es un inhibidor potente y selectivo de la recaptación de serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT), además, se piensa que su acción antidepresiva y su eficacia en el tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo (TOC) y el trastorno del pánico, se relacionan con su inhibición específica de la recaptación de serotonina en las neuronas encefálicas.
La paroxetina no se relaciona químicamente con antidepresivos tricíclicos, tetracíclicos ni con otros antidepresivos disponibles.

La paroxetina posee una baja afinidad por los receptores colinérgicos muscarínicos, ya que los estudios realizados en animales han indicado que sólo posee propiedades anticolinérgicas leves.
De acuerdo con esta acción selectiva, los estudios realizados *in vitro* han señalado que, en contraste con los antidepresivos tricíclicos, la paroxetina exhibe poca afinidad por los receptores adrenérgicos alfa1, alfa2 y beta, dopamina (D2), similar a 5-HT1, 5-HT2 y receptores de histamina (H1). Esta falta de interacción con receptores postsinápticos *in vitro* es sustanciada por estudios realizados *in vivo* que demuestran la carencia de propiedades hipotensivas y depresivas del SNC.

Efectos Farmacodinámicos:
La paroxetina no afecta la función psicomotora ni potencia los efectos depresivos del etanol.
Como ocurre con otros inhibidores selectivos de la captación de 5-HT, la paroxetina ocasiona síntomas de estimulación excesiva del receptor 5-HT cuando se administra a animales que recibieron previamente inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) o triptófano.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Los estudios conductistas y del EEG indican que la paroxetina se activa débilmente, al administrarse a dosis generalmente superiores a las requeridas para inhibir la captación de 5-HT. Las propiedades activadoras no son de naturaleza “similar a la anfetamina”.
Los estudios realizados en animales indican que la paroxetina es bien tolerada por el sistema cardiovascular.

Después de administrarse a sujetos sanos, la paroxetina no produce cambios clínicamente significativos en la tensión arterial, frecuencia cardiaca y ECG.
Los estudios indican que, en contraste con los agentes antidepresivos que inhiben la captación de noradrenalina, la paroxetina es muy poco propensa a inhibir los efectos antihipertensivos de la guanetidina.

Farmacocinética:

- Absorción:

La paroxetina se absorbe óptimamente, después de administrarse vía oral, y sufre un metabolismo de primer paso. Las tabletas de paroxetina CR controlan la velocidad de disolución de la paroxetina durante un período de cuatro a cinco horas. Además de controlar la velocidad de liberación del fármaco in vivo, una capa entérica demora la iniciación de la liberación del fármaco hasta que las tabletas de paroxetina CR han salido del estómago. En comparación con las formulaciones de paroxetina de liberación inmediata, las tabletas de liberación controlada poseen una velocidad de absorción reducida.

Debido al metabolismo de primer paso, la cantidad de paroxetina disponible en la circulación sistémica es menor que la absorbida a partir de las vías gastrointestinales.
Las concentraciones sistémicas de estado estacionario se alcanzan una vez que transcurren de 7 a 14 días después de la iniciación del tratamiento, ya sea con formulaciones de liberación inmediata o controlada; la farmacocinética no parece cambiar durante la terapia a largo plazo.

- Distribución:

La paroxetina se distribuye ampliamente en los tejidos, ya que los cálculos farmacocinéticos indican que sólo el 1% de la paroxetina en el cuerpo se encuentra en el plasma.
Aproximadamente el 95% de la paroxetina presente en el plasma se fija a proteínas plasmáticas a concentraciones terapéuticas.
No se ha encontrado correlación alguna entre las concentraciones plasmáticas de paroxetina y el efecto clínico.

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

- Metabolismo:

Los principales metabolitos de paroxetina son productos polares y conjugados de oxidación y metilación, los cuales son eliminados rápidamente. En vista de su relativa falta de actividad farmacológica, no parecen contribuir a los efectos terapéuticos de paroxetina.
El metabolismo no compromete la acción selectiva en la recaptación selectiva de 5-HT neuronal de la paroxetina.

- Eliminación:

La excreción urinaria de paroxetina inalterada es generalmente inferior al 2% de la dosis, mientras que la de los metabolitos es de aproximadamente el 64% de la dosis. Cerca de un 36% de la dosis se excreta en las heces, probablemente a través de la bilis, de la cual la paroxetina inalterada representa menos del 1% de la dosis. Por tanto, la paroxetina se elimina casi totalmente por la ruta metabólica.
La excreción del metabolito es bifásica; inicialmente, es un resultado del metabolismo de primer paso y, posteriormente, es controlada por la eliminación sistémica de paroxetina.
La vida media de eliminación es variable, pero generalmente es de aproximadamente un día.

Poblaciones Especiales de Pacientes:
-Personas de Edad Avanzada e Insuficiencias Renal/Hepática:
Los aumentos en las concentraciones plasmáticas de paroxetina tienen lugar en los sujetos de edad avanzada, individuos con insuficiencia renal severa y en aquellos que presentan insuficiencia hepática, pero el intervalo de concentraciones plasmáticas coincide parcialmente con el que se observa en los sujetos adultos sanos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe retirar del ítem de indicaciones - Niños y adolescentes menores de 18 años de edad, la frase "La seguridad y eficacia de Seroxat® no han sido estudiadas en niños menores de 7 años de edad" por cuanto puede generar confusiones, dado que previamente se especifica que el producto no se encuentra indicado en menores de 18 años.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe aclarar los grupos etarios para cada una de las presentaciones del producto Seroxat®

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

3.4.22. EXELON® CÁPSULAS 1.5 mg
EXELON®CÁPSULAS 3.0 mg
EXELON® CÁPSULAS 4.5 mg
EXELON® CÁPSULAS 6.0 mg

Expediente : 20008023 /20008025/ 20008022/20008026
Radicado : 2014087747/2014087748/2014087750/2014087751
Fecha : 2014/07/17
Interesado : Novartis de Colombia S.A

Composición:

Cada cápsula dura contiene rivastigmina hidrógeno tartrato equivalente a rivastigmina base 1.5 mg

Cada cápsula dura contiene rivastigmina hidrógeno tartrato equivalente a rivastigmina base 3 mg

Cada cápsula dura contiene rivastigmina hidrógeno tartrato equivalente a rivastigmina base 4.5 mg

Cada cápsula dura contiene hidrogenotartrato de rivastigmina 9,6 mg equivalente a rivastigmina base 6 mg

Forma farmacéutica: Cápsula 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 cardiacas severas.
Precaución en pacientes con sintomatología sugestiva de estados ulcerosos. No existe experiencia en el tratamiento de pacientes con asma bronquial aguda, animo vigilante.

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

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

- Inclusión en Advertencias y Precauciones
- Actualización de la información farmacológica
- Inserto versión 2014-PSB/GLC-0686-s de 27 de mayo de 2014
- Información para prescribir (declaración sucinta) versión 2014-PSB/GLC-0686-s de 27 de mayo de 2014

Inclusión en advertencias y precauciones:

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.

Actualización de la información farmacológica:

Se actualiza en Reacciones adversas adicionales procedentes de comunicaciones espontáneas recibidas desde la comercialización del producto (con frecuencia desconocida)

De frecuencia desconocida: deshidratación, agresividad, desasosiego, síntomas extrapiramidales en pacientes con demencia de Alzheimer, síndrome de disfunción sinusal, hepatitis y dermatitis alérgica (diseminada).

Se incluye en:

Interacciones:

Interacciones previstas por las que no se recomienda el uso concomitante

- Metoclopramida:

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1
SC 7341 - 1
CO-SC-7341-1

No se recomienda el uso simultáneo de metoclopramida y rivastigmina, pues cabe la posibilidad de que exista un efecto extrapiramidal aditivo.

Medicamentos que actúan sobre el sistema colinérgico:
En vista de sus efectos farmacodinámicos, la rivastigmina no debe administrarse con otros parasimpaticomiméticos debido a un posible efecto aditivo. La rivastigmina también puede interferir la actividad de los anticolinérgicos (p.ej., oxibutinina o tolterodina).

Miorrelajantes de tipo succinicolínico:
Como inhibidor de la colinesterasa, la rivastigmina puede exacerbar los efectos de los miorrelajantes de tipo succinilcolínico durante la anestesia.

Interacciones observadas que se deben tomar en consideración:

- Betabloqueantes

Se han comunicado efectos aditivos que provocaron bradicardia (la que a su vez puede redundar en síncope) con el uso combinado de diversos betabloqueantes (como el atenolol) y rivastigmina. Los betabloqueantes cardioselectivos son los que en principio entrañan el mayor riesgo, pero también se han descrito casos en pacientes que utilizaban otros betabloqueantes.

Interacción con nicotina:
Un análisis farmacocinético poblacional indicó que el uso de nicotina aumenta la depuración oral de rivastigmina en un 23% en pacientes con demencia de tipo Alzheimer (*n*=75 fumadores y 549 no fumadores) que reciben dosis de hasta 12 mg/día de rivastigmina oral en cápsulas.

Se actualiza en:

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas, embarazo, lactancia y fecundidad

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas:
No se dispone de información sobre los efectos de la rivastigmina en mujeres con posibilidad de quedar embarazadas.

Embarazo:
La rivastigmina y sus metabolitos atraviesan la placenta de hembras preñadas de animales. No se sabe si sucede lo mismo en el ser humano. La rivastigmina no fue teratógena en los estudios con animales. No obstante, aún no se ha confirmado la

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

inocuidad de Exelon durante el embarazo humano y el medicamento sólo debe administrarse a las gestantes si el beneficio previsto justifica el riesgo para el feto.

Lactancia:
La rivastigmina o sus metabolitos pasan a la leche materna animal. Se ignora si la rivastigmina (Exelon) pasa a la leche materna humana, de modo que las pacientes tratadas con Exelon no deben amamantar a sus bebés.

Fecundidad:
No se han observado efectos adversos de la rivastigmina sobre la fecundidad o la función reproductora de la generación parental o filial en ratas machos o hembras. No se dispone de información sobre los efectos de la rivastigmina sobre la fecundidad humana.

Se incluye en:

Sobredosis

Los síntomas, cuando los hubo, podían ser náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, mareos, temblores, cefalea, somnolencia, bradicardia, estado de confusión, hiperhidrosis, hipertensión, alucinaciones y malestar general. Las sobredosis de inhibidores de la colinesterasa pueden producir crisis colinérgicas caracterizadas por intensas náuseas, vómitos, hipersalivación (sialorrea), transpiración, bradicardia, hipotensión, depresión respiratoria y convulsiones. La debilidad muscular es un síntoma posible y puede ser mortal si afecta los músculos respiratorios. Debido al conocido efecto vagotónico de los inhibidores de la colinesterasa sobre la frecuencia cardíaca, también puede sobrevenir bradicardia o síncope.

Rara vez se han descrito desenlaces mortales con sobredosis de rivastigmina, y su relación con ésta era dudosa. Los síntomas de sobredosis y el desenlace varían de un paciente a otro y la gravedad del desenlace no guarda una relación predecible con el volumen de sobredosis.

En Farmacología clínica

- Metabolismo

Según los estudios *in vitro*, no cabe esperar que ocurran interacciones farmacocinéticas con fármacos metabolizados por las isoformas siguientes del citocromo P450: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 o CYP2B6.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

En Estudios clínicos:

Estudios clínicos en la demencia de Alzheimer**:**

Se obtuvieron resultados similares con las cápsulas de 6 mg de rivastigmina (Exelon) administradas dos veces al día en un estudio comparativo realizado en pacientes chinos con demencia de Alzheimer entre leve y moderadamente grave.

En Mutagenia:

Además, el metabolito principal NAP226-90 no indujo aberraciones cromosómicas estructurales en una prueba *in vitro*, lo cual indica que el compuesto carece de poder genotóxico.
Se incluye:
Tolerancia local
En un estudio en conejos se identificó un leve poder irritante del ojo y la mucosa por parte de la rivastigmina

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para los productos de la referencia, así:

- Inclusión en Advertencias y Precauciones
- Actualización de la información farmacológica
- Inserto versión 2014-PSB/GLC-0686-s de 27 de mayo de 2014
- Información para prescribir (declaración sucinta) versión 2014-PSB/GLC-0686-s de 27 de mayo de 2014

Inclusión en advertencias y precauciones:

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.

Actualización de la información farmacológica:

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1
SC 7341 - 1
CO-SC-7341-1

Se actualiza en Reacciones adversas adicionales procedentes de comunicaciones espontáneas recibidas desde la comercialización del producto (con frecuencia desconocida)

De frecuencia desconocida: deshidratación, agresividad, desasosiego, síntomas extrapiramidales en pacientes con demencia de Alzheimer, síndrome de disfunción sinusal, hepatitis y dermatitis alérgica (diseminada).

Se incluye en:

Interacciones:

Interacciones previstas por las que no se recomienda el uso concomitante

- **Metoclopramida:**

No se recomienda el uso simultáneo de metoclopramida y rivastigmina, pues cabe la posibilidad de que exista un efecto extrapiramidal aditivo.

Medicamentos que actúan sobre el sistema colinérgico:
En vista de sus efectos farmacodinámicos, la rivastigmina no debe administrarse con otros parasimpaticomiméticos debido a un posible efecto aditivo. La rivastigmina también puede interferir la actividad de los anticolinérgicos (p.ej., oxibutinina o tolterodina).

Miorrelajantes de tipo succinicolínico:
Como inhibidor de la colinesterasa, la rivastigmina puede exacerbar los efectos de los miorrelajantes de tipo succinilcolínico durante la anestesia.

Interacciones observadas que se deben tomar en consideración:

- **Betabloqueantes**

Se han comunicado efectos aditivos que provocaron bradicardia (la que a su vez puede redundar en síncope) con el uso combinado de diversos betabloqueantes (como el atenolol) y rivastigmina. Los betabloqueantes cardioselectivos son los que en principio entrañan el mayor riesgo, pero también se han descrito casos en pacientes que utilizaban otros betabloqueantes.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Interacción con nicotina:
Un análisis farmacocinético poblacional indicó que el uso de nicotina aumenta la depuración oral de rivastigmina en un 23% en pacientes con demencia de tipo Alzheimer (*n*=75 fumadores y 549 no fumadores) que reciben dosis de hasta 12 mg/día de rivastigmina oral en cápsulas.

Se actualiza en:

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas, embarazo, lactancia y fecundidad

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas:
No se dispone de información sobre los efectos de la rivastigmina en mujeres con posibilidad de quedar embarazadas.

Embarazo:
La rivastigmina y sus metabolitos atraviesan la placenta de hembras preñadas de animales. No se sabe si sucede lo mismo en el ser humano. La rivastigmina no fue teratógena en los estudios con animales. No obstante, aún no se ha confirmado la inocuidad de Exelon durante el embarazo humano y el medicamento sólo debe administrarse a las gestantes si el beneficio previsto justifica el riesgo para el feto.

Lactancia:
La rivastigmina o sus metabolitos pasan a la leche materna animal. Se ignora si la rivastigmina (Exelon®) pasa a la leche materna humana, de modo que las pacientes tratadas con Exelon® no deben amamantar a sus bebés.

Fecundidad:
No se han observado efectos adversos de la rivastigmina sobre la fecundidad o la función reproductora de la generación parental o filial en ratas machos o hembras. No se dispone de información sobre los efectos de la rivastigmina sobre la fecundidad humana.

Se incluye en:

Sobredosis

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Los síntomas, cuando los hubo, podían ser náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, mareos, temblores, cefalea, somnolencia, bradicardia, estado de confusión, hiperhidrosis, hipertensión, alucinaciones y malestar general. Las sobredosis de inhibidores de la colinesterasa pueden producir crisis colinérgicas caracterizadas por intensas náuseas, vómitos, hipersalivación (sialorrea), transpiración, bradicardia, hipotensión, depresión respiratoria y convulsiones. La debilidad muscular es un síntoma posible y puede ser mortal si afecta los músculos respiratorios. Debido al conocido efecto vagotónico de los inhibidores de la colinesterasa sobre la frecuencia cardíaca, también puede sobrevenir bradicardia o síncope.

Rara vez se han descrito desenlaces mortales con sobredosis de rivastigmina, y su relación con ésta era dudosa. Los síntomas de sobredosis y el desenlace varían de un paciente a otro y la gravedad del desenlace no guarda una relación predecible con el volumen de sobredosis.

En Farmacología clínica

- **Metabolismo**

Según los estudios *in vitro*, no cabe esperar que ocurran interacciones farmacocinéticas con fármacos metabolizados por las isoformas siguientes del citocromo P450: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 o CYP2B6.
En Estudios clínicos:

Estudios clínicos en la demencia de Alzheimer:

Se obtuvieron resultados similares con las cápsulas de 6 mg de rivastigmina (Exelon) administradas dos veces al día en un estudio comparativo realizado en pacientes chinos con demencia de Alzheimer entre leve y moderadamente grave.

En Mutagenia:

Además, el metabolito principal NAP226-90 no indujo aberraciones cromosómicas estructurales en una prueba *in vitro*, lo cual indica que el compuesto carece de poder genotóxico.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Se incluye:
Tolerancia local
En un estudio en conejos se identificó un leve poder irritante del ojo y la mucosa por parte de la rivastigmina

3.4.23. RASILEZ® HCT TABLETAS RECUBIERTAS CON PELICULA 150/12,5 mg
RASILEZ® HCT TABLETAS RECUBIERTAS CON PELICULA 300/12.5 mg
RASILEZ® HCT TABLETAS RECUBIERTAS CON PELICULA 300/25 mg
RASILEZ® HCT TABLETAS RECUBIERTAS CON PELICULA 150/25 mg

Expediente : 19993057/19993059/19993060/19993061
Radicado : 2014087768/2014087770/2014087772/2014087773
Fecha : 2014/07/17
Interesado : Novartis de Colombia S.A

Composición:

Cada tableta recubierta contiene hemifumarato de aliskireno 165.75 mg equivalente a aliskireno 150 mg, hidroclorotiazida 12.5 mg

Cada tableta recubierta contiene hemifumarato de aliskireno 331,50 mg equivalente a aliskireno base 300 mg, hidroclorotiazida 12.5 mg

Cada tableta recubierta contiene hemifumarato de aliskireno 331,50 mg equivalente a aliskireno 300 mg, hidroclorotiazida 25 mg

Cada tableta recubierta contiene hemifumarato de aliskireno 165.75 mg equivalente a aliskireno 150 mg, hidroclorotiazida 25 mg

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones: Tratamiento de la hipertensión

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al aliskireno, a la hidroclorotiazida, a otras sulfonamidas o a cualquiera de los excipientes de Rasilez HCT. Rasilez HCT está contraindicado durante el embarazo. Anuria.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

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

- Inclusión en Advertencias y precauciones
- Actualización de la información farmacológica
- Inserto versión 2014-PSB/GLC-0678-s de 27 de mayo de 2014
- Información para prescribir (declaración sucinta) versión 2014-PSB/GLC-0678-s de 27 de mayo de 2014
- Inclusión en advertencias y precauciones:

En Pacientes con disfunción renal prexistente
No se recomienda el uso de Rasilez HCT en pacientes con disfunción renal grave (FG<30 ml/min).

- Actualización de la información farmacológica:

En Reacciones Adversas:
Tabla 2 Reacciones adversas en notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Trastornos gastrointestinales:

Náuseas; vómitos

En posología y administración:

Posología:
Disfunción renal
No se recomienda el uso de Rasilez HCT en pacientes con disfunción renal grave (FG<30 ml/min).

En farmacología clínica:

Disfunción renal:

La farmacocinética del aliskireno se estudió en pacientes con diversos grados de insuficiencia renal. Los AUC y Cmáx relativos del aliskireno en los sujetos con disfunción renal eran entre 0,8 y dos veces mayores que los valores de los sujetos sanos tras la administración de dosis únicas y en el estado estacionario. No obstante,

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

los cambios observados no se correlacionaban con la gravedad de la disfunción renal.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe cambiar en el ítem de Precauciones y Advertencias, la información y el Prospecto internacional, la expresión "No es necesario ajustar la dosis inicial en los pacientes con disfunción renal entre leve y moderada (FG<30 mL/min)", por la siguiente: "No es necesario ajustar la dosis inicial en los pacientes con disfunción renal entre leve y moderada (FG>30 mL/min)".

Adicionalmente, la Sala solicita al interesado allegar la información completa para cada uno de los ítems que desea modificar.

3.4.24. RASILEZ® COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA 300 mg RASILEZ® COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA 150 mg

Expediente : 19983150/19983151
Radicado : 2014087777/2014087779
Fecha : 2014/07/17
Interesado : Novartis de Colombia S.A

Composición:

Cada comprimido recubierto con película contiene hemifumarato de aliskireno 331.5 mg equivalente a aliskireno 300 mg

Cada comprimido recubierto con película contiene hemifumarato de aliskireno (165.75mg) equivalente a aliskireno 150 mg

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones: Tratamiento de la hipertensión.

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

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

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

-Inclusión en advertencias y precauciones
-Actualización de la información farmacológica
-Inserto versión 2014-PSB/GLC-0677-s de 27 de mayo de 2014
-información para prescribir (declaración sucinta) version 2014-PSB/GLC-0677-s de 27 de mayo de 2014
-Inclusión en advertencias y precauciones:

En Pacientes con disfunción renal prexistente
No se recomienda el uso de Rasilez en pacientes con disfunción renal grave (FG<30 ml/min), véase el apartado Farmacología clínica.
No es necesario ajustar la dosis inicial en los pacientes con disfunción renal entre leve y moderada (FG<30 ml/min).

Actualización de la información farmacológica:

En reacciones adversas:

Tabla 2 Reacciones adversas en notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Trastornos gastrointestinales
Náuseas; vómitos

En posología y administración:
Posología
Disfunción renal
No se recomienda el uso de Rasilez en pacientes con disfunción renal grave (FG<30 ml/min).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe cambiar la expresión "No es necesario ajustar la dosis inicial en los pacientes con disfunción renal entre leve y moderada (FG<30 mL/min)", por la siguiente: "No es necesario ajustar la dosis inicial en los pacientes con disfunción renal entre leve y moderada (FG>30 mL/min)".

Adicionalmente, la Sala solicita al interesado allegar la información completa para cada uno de los ítems que desea modificar.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

3.4.25. NELVIR® TABLETAS 250 mg

Expediente : 19948638
Radicado : 12075609/14066169
Fecha : 2014/07/11
Interesado : Biogen Laboratorios de Colombia S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora información sobre el trámite con radicado número 12075609 mediante el cual se solicito aprobación de contraindicaciones y advertencias para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de medicamentos y Productos Biológicos informa al interesado que se dió respuesta a su solicitud, mediante Acta No. 69 de 2012, numeral 3.4.11.

3.4.26. SERETIDE 'OSP' INHALADOR 25/50 µg

Expediente : 19913256
Radicado : 2014088379
Fecha : 2014/07/18
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada dosis contiene salmeterol xinafoato equivalente a salmeterol 25 µg, fluticasona propionato 50 µg

Forma farmacéutica: Suspensión para inhalación

Indicaciones: - Asma (enfermedad obstructiva reversible de las vías aéreas):
Seretide® está indicado en el tratamiento regular del asma (enfermedad obstructiva reversible de las vías aéreas).

Esto puede comprender:

Pacientes bajo tratamiento eficaz de mantenimiento con dosis de agonistas beta de acción prolongada y corticosteroides inhalados.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Pacientes que se encuentren sintomáticos bajo el tratamiento actual con un corticosteroide inhalado.

Pacientes bajo tratamiento con un broncodilatador regular que requieran corticosteroides inhalados.

- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC):
Seretide® está indicado para el tratamiento regular de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), tal como bronquitis crónica y enfisema.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento o a cualquiera de sus componentes, enfermedades micóticas, bacterianas o virales del tracto respiratorio.
Seretide está contraindicado en pacientes con historia de hipersensibilidad a cualquiera de sus ingredientes.

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

- Modificación de Reacciones adversas e información estudios clínicos
- Inserto para el usuario GDS32/IPI16 de fecha 20 de Diciembre de 2013
- Información para prescribir versión GDS32/IPI16 de fecha 20 de Diciembre de 2013

Nuevas Reacciones Adversas:

Más adelante se enlistan todas las reacciones adversas asociadas con los componentes individuales, xinafoato de salmeterol y propionato de fluticasona. No hay reacciones adversas adicionales atribuidas a la combinación cuando se compara con los perfiles de eventos adversos de los componentes individuales.

Se enlistan más adelante los eventos adversos por órgano / sistema y frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy comunes (≥ 1/10), comunes (≥1/100 a <1/10), poco comunes (≥1/1000 a <1/100), raras (≥1/10,000 a <1/1000) y muy raras (<1/10,000). La mayor parte de las frecuencias se determinó del conjunto de los estudios clínicos, 23 en asma y 7 de los estudios en EPOC. No todos los eventos fueron reportados en los estudios clínicos. Para esos eventos, la frecuencia se calculó basándose en datos espontáneos.

Datos de los Estudios Clínicos:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Infecciones e infestaciones:
Comunes: Candidiasis de boca y garganta, neumonía (en pacientes con EPOC).
Raros: Candidiasis Esofágica

Trastornos del sistema inmunológico:

Reacciones de hipersensibilidad:
Poco comunes: Reacciones cutáneas de hipersensibilidad, disnea.
Raros: Reacciones anafilácticas

Trastornos endocrinos:
Posibles efectos sistémicos incluyen:
Poco comunes: Cataratas
Raros: Glaucoma

Trastornos del metabolismo y nutrición:
Poco comunes: Hiperglucemia.
Trastornos psiquiátricos
Poco comunes: Ansiedad, trastornos del sueño.
Raros: Cambios de comportamiento, incluyendo hiperactividad e irritabilidad (predominantemente en niños).

Trastornos de sistema nervioso:

Muy comunes: Cefalea.
Poco comunes: Temblor.
Trastornos Cardiacos
Poco comunes: Palpitaciones, taquicardia, fibrilación auricular.
Raros: arritmias cardiacas incluyendo taquicardia supraventricular y extrasístoles.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:
Comunes: Ronquera/disfonia.
Poco comunes: Irritación de garganta.

Trastornos de piel y tejido subcutáneos:
Poco comunes: Contusiones.

Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo:

Comunes: Calambres musculares, artralgia.

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Estudios clínicos de Seretide:

- Asma

Un estudio de doce meses, en gran escala (Cómo Obtener un Control Óptimo del Asma [Gaining Optimal Asthma ControL, GOAL]) en 3416 pacientes asmáticos comparó la eficacia y seguridad de Seretide contra la monoterapia con el corticosteroide inhalado para lograr los niveles predefinidos de control del asma. El tratamiento se llevó a cabo en etapas escalonadas cada 12 semanas hasta que se lograba el 'control total'[##] o se llegaba a la máxima dosis del fármaco en estudio. El control debía mantenerse durante por lo menos 7 de las últimas 8 semanas de tratamiento. El estudio demostró que:

* 71% de los pacientes tratados con Seretide lograron un asma 'bien controlada'[#] en comparación con 59% de los pacientes tratados solamente con el corticosteroide inhalado.
* 41% de los pacientes tratados con Seretide lograron el 'control total'[##] del asma en comparación con 28% de los pacientes tratados solamente con el corticosteroide inhalado.

Estos efectos se observaron antes con Seretide en comparación con el corticosteroide inhalado solo, y con una dosis más baja del corticosteroide inhalado.
El estudio GOAL también demostró que:

* La frecuencia de exacerbaciones con Seretide fue 29% más baja en comparación con la monoterapia con el corticosteroide inhalado.
* El logro de un asma "bien controlada" y "totalmente controlada" mejoró la Calidad de Vida (CDV). Después del tratamiento con Seretide, 61% de los pacientes reportaron deterioro mínimo o ningún deterioro de la CDV, medida por medio de un cuestionario específico para determinar la calidad de vida en los pacientes con asma, en comparación con 8% en la evaluación basal.

[#]Asma bien controlada; 2 días o menos con síntomas de valor mayor a 1 (definiendo síntomas con valor de 1 como 'síntomas durante un corto periodo durante el día'), uso de agonistas $beta_2$ de corta acción (ABCDA) durante menos de o hasta 2 días, y menos de o hasta en 4 ocasiones/semana, 80% o mas del valor predicho del volumen espiratorio máximo matutino sin despertares nocturnos, sin exacerbaciones y sin efectos secundarios que obliguen a cambiar el tratamiento.

[##]Control total del asma; sin síntomas, sin uso de ABCDA, 80% o más del valor predicho del volumen espiratorio máximo matutino, sin despertares nocturnos, sin exacerbaciones y sin efectos secundarios que obliguen a cambiar el tratamiento.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Otros dos estudios han mostrado mejorías de la función pulmonar, el porcentaje de días sin síntomas y la reducción del uso de la medicación de rescate, una dosis del corticosteroide inhalado 60% más baja con Seretide en comparación con la monoterapia con el corticosteroide inhalado, al mismo tiempo que se mantuvo el control de la inflamación subyacente de las vías aéreas, medida por biopsia bronquial y lavado broncoalveolar.

Otros estudios han demostrado que el tratamiento con Seretide mejora significativamente los síntomas del asma y la función pulmonar, y reduce el uso de la medicación de rescate en comparación con el tratamiento con los componentes individuales por sí solos y con el placebo. Los resultados del estudio GOAL demuestran que las mejorías observadas con Seretide en estos puntos finales se mantienen durante por lo menos 12 meses.

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

- **Modificación de Reacciones adversas e información estudios clínicos**
- **Inserto para el usuario GDS32/IPI16 de fecha 20 de Diciembre de 2013**
- **Información para prescribir versión GDS32/IPI16 de fecha 20 de Diciembre de 2013**

Nuevas Reacciones Adversas:

Más adelante se enlistan todas las reacciones adversas asociadas con los componentes individuales, xinafoato de salmeterol y propionato de fluticasona. No hay reacciones adversas adicionales atribuidas a la combinación cuando se compara con los perfiles de eventos adversos de los componentes individuales.

Se enlistan más adelante los eventos adversos por órgano / sistema y frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy comunes (≥ 1/10), comunes (≥1/100 a <1/10), poco comunes (≥1/1000 a <1/100), raras (≥1/10,000 a <1/1000) y muy raras (<1/10,000). La mayor parte de las frecuencias se determinó del conjunto de los estudios clínicos, 23 en asma y 7 de los estudios en EPOC. No todos los eventos fueron reportados en los estudios clínicos. Para esos eventos, la frecuencia se calculó basándose en datos espontáneos.

Datos de los Estudios Clínicos:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Infecciones e infestaciones:
Comunes: Candidiasis de boca y garganta, neumonía (en pacientes con EPOC).
Raros: Candidiasis Esofágica

Trastornos del sistema inmunológico:

Reacciones de hipersensibilidad:
Poco comunes: Reacciones cutáneas de hipersensibilidad, disnea.
Raros: Reacciones anafilácticas

Trastornos endocrinos:
Posibles efectos sistémicos incluyen:
Poco comunes: Cataratas
Raros: Glaucoma

Trastornos del metabolismo y nutrición:
Poco comunes: Hiperglucemia.
Trastornos psiquiátricos
Poco comunes: Ansiedad, trastornos del sueño.
Raros: Cambios de comportamiento, incluyendo hiperactividad e irritabilidad (predominantemente en niños).

Trastornos de sistema nervioso:

Muy comunes: Cefalea.
Poco comunes: Temblor.
Trastornos Cardiacos
Poco comunes: Palpitaciones, taquicardia, fibrilación auricular.
Raros: arritmias cardiacas incluyendo taquicardia supraventricular y extrasístoles.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:
Comunes: Ronquera/disfonia.
Poco comunes: Irritación de garganta.

Trastornos de piel y tejido subcutáneos:
Poco comunes: Contusiones.

Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Comunes: Calambres musculares, artralgia.

Estudios clínicos de Seretide:

- **Asma**

Un estudio de doce meses, en gran escala (Cómo Obtener un Control Óptimo del Asma [Gaining Optimal Asthma ControL, GOAL]) en 3416 pacientes asmáticos comparó la eficacia y seguridad de Seretide contra la monoterapia con el corticosteroide inhalado para lograr los niveles predefinidos de control del asma. El tratamiento se llevó a cabo en etapas escalonadas cada 12 semanas hasta que se lograba el 'control total'## o se llegaba a la máxima dosis del fármaco en estudio. El control debía mantenerse durante por lo menos 7 de las últimas 8 semanas de tratamiento. El estudio demostró que:

* **71% de los pacientes tratados con Seretide lograron un asma 'bien controlada'# en comparación con 59% de los pacientes tratados solamente con el corticosteroide inhalado.**
* **41% de los pacientes tratados con Seretide lograron el 'control total'## del asma en comparación con 28% de los pacientes tratados solamente con el corticosteroide inhalado.**

Estos efectos se observaron antes con Seretide en comparación con el corticosteroide inhalado solo, y con una dosis más baja del corticosteroide inhalado.
El estudio GOAL también demostró que:

* **La frecuencia de exacerbaciones con Seretide fue 29% más baja en comparación con la monoterapia con el corticosteroide inhalado.**
* **El logro de un asma "bien controlada" y "totalmente controlada" mejoró la Calidad de Vida (CDV). Después del tratamiento con Seretide, 61% de los pacientes reportaron deterioro mínimo o ningún deterioro de la CDV, medida por medio de un cuestionario específico para determinar la calidad de vida en los pacientes con asma, en comparación con 8% en la evaluación basal.**

#Asma bien controlada; 2 días o menos con síntomas de valor mayor a 1 (definiendo síntomas con valor de 1 como 'síntomas durante un corto periodo durante el día'), uso de agonistas beta$_2$ de corta acción (ABCDA) durante menos de o hasta 2 días, y menos de o hasta en 4 ocasiones/semana, 80% o mas del valor predicho del volumen espiratorio máximo matutino sin despertares nocturnos, sin exacerbaciones y sin efectos secundarios que obliguen a cambiar el tratamiento.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

[##]**Control total del asma; sin síntomas, sin uso de ABCDA, 80% o más del valor predicho del volumen espiratorio máximo matutino, sin despertares nocturnos, sin exacerbaciones y sin efectos secundarios que obliguen a cambiar el tratamiento.**

Otros dos estudios han mostrado mejorías de la función pulmonar, el porcentaje de días sin síntomas y la reducción del uso de la medicación de rescate, una dosis del corticosteroide inhalado 60% más baja con Seretide en comparación con la monoterapia con el corticosteroide inhalado, al mismo tiempo que se mantuvo el control de la inflamación subyacente de las vías aéreas, medida por biopsia bronquial y lavado broncoalveolar.

Otros estudios han demostrado que el tratamiento con Seretide mejora significativamente los síntomas del asma y la función pulmonar, y reduce el uso de la medicación de rescate en comparación con el tratamiento con los componentes individuales por sí solos y con el placebo. Los resultados del estudio GOAL demuestran que las mejorías observadas con Seretide en estos puntos finales se mantienen durante por lo menos 12 meses.

3.4.27. SEROXAT® CR 12.5 mg

Expediente : 19938740
Radicado : 2014089202
Fecha : 2014/07/2014
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene paroxetina clorhidrato hemihidrato equivalente a paroxetina 12.5 mg.

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones: Tratamiento del trastorno depresivo mayor, trastorno de pánico con o sin agorafobia. Indicado en el tratamiento del síndrome disfórico premenstrual, trastorno de ansiedad social / fobia social.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la paroxetina, embarazo, lactancia, menores de 18 años de edad, enfermedad hepática y renal. Uso concomitante con inhibidores de la mao (monoamino oxidasa) o por lo menos 14 días después de su retiro, pacientes que reciben concomitantemente litio. Pacientes que requieren ánimo vigilante. No ingerir bebidas alcohólicas.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

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

-Modificación de Interacciones
-Modificación de Efectos Adversos
-Propiedades farmacológicas
-Inserto GDS40/IPI20 del 25 de Abril de 2014
-Información para prescribir GDS40/IPI20 del 25 de Abril de 2014

Nuevas Interacciones:

Fármacos serotoninérgicos:

Como ocurre con otros ISRSs, la administración concurrente con fármacos serotoninérgicos puede conducir a una incidencia de efectos asociados con el 5-HT (síndrome serotoninérgico: Se recomienda precaución y estrecha supervisión médica cuando se usan fármacos serotoninérgicos (como L-triptófano, triptanos, tramadol, ISRS, litio, fentanilo y preparaciones de la Hierba de San Juan - *Hypericum perforatum*) en combinación con Seroxat *CR*.

El uso concominante de Seroxat e inhibidores de la MAO (incluyendo linezolida, un antibiotico que es un inhibidor reversible no-selectivo de la MAO y cloruro de metiltioninio (azul de metileno)) está contraindicado.

Pimozida:

En un estudio realizado con una dosis baja y simple de pimozida (2 mg), se demostró un aumento en las concentraciones de pimozida al coadministrarse con paroxetina. Esto se explica por las propiedades inhibitorias conocidas que tiene la paroxetina sobre la CYP2D6. Se contraindica el uso concomitante de pimozida y Seroxat CR en tabletas, debido al estrecho índice terapéutico de la pimozida y a su conocida capacidad de prolongar el intervalo QT.

Enzimas metabolizadoras de fármacos:

El metabolismo y la farmacocinética de la paroxetina pueden verse afectados por la inducción o inhibición de las enzimas metabolizadoras de fármacos.

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Cuando la paroxetina se administra concurrentemente con algún inhibidor conocido de las enzimas metabolizadoras de fármacos, debe considerarse la administración de dosis que se encuentren en el límite inferior del intervalo.

No se considera necesario realizar algún ajuste inicial en la dosificación al administrar el fármaco de manera concurrente con inductores conocidos de las enzimas metabolizadoras de fármacos (p.ej., carbamazepina, rifampicina, fenobarbital, fenitoína). Cualquier ajuste subsiguiente de la dosificación debe guiarse por el efecto clínico (tolerabilidad y eficacia).

Fosamprenavir/ritonavir: La administración concurrente de fosamprenavir/ritonavir con paroxetina disminuye significativamente las concentraciones plasmáticas de paroxetina. Cualquier ajuste de la dosificación debe realizarse monitoreando el efecto clínico (tolerabilidad y eficacia).

Prociclidina: La administración diaria de paroxetina aumenta significativamente las concentraciones plasmáticas de prociclidina. Si se observan efectos anticolinérgicos, debe hacerse una reducción en la dosificación de prociclidina.

Anticonvulsivos: carbamazepina, fenitoína, valproato de sodio. La administración concomitante no parece mostrar efecto alguno en el perfil farmacocinético/farmacodinámico en los pacientes epilépticos.

Bloqueadores Neuromusculares
Los ISRSs pueden reducir la actividad plasmática de la colinesterasa resultando en una prolongación del efecto bloqueador neuromuscular de mivacuronio y suxametonio.

Potencia inhibidora de la CYP2D6 de la paroxetina:

Como sucede con otros agentes antidepresivos, incluyendo otros ISRSs, la paroxetina inhibe la enzima CYP2D6 del citocromo P450 hepático. La inhibición de la CYP2D6 puede conducir a un aumento en las concentraciones plasmáticas de los fármacos administrados concurrentemente, que se metabolizan por esta enzima. Entre estos se incluyen ciertos antidepresivos tricíclicos (p.ej. amitriptilina, nortriptilina, imipramina y desipramina), neurolépticos derivados de la fenotiazina (p.ej., perfenazina y tioridazina), risperidona, atomoxetina, ciertos antiarrítmicos tipo 1c (p.ej., propafenona y flecainida) y metoprolol.

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

El tamoxifeno tiene un importante metabolito activo, el endoxifeno, el cual es producido por la isoenzima CYP2D6 y contribuye significativamente al perfil de eficacia del tamoxifeno. La inhibición irreversible de la isoenzima CYP2D6 por parte de la paroxetina conduce a una reducción en las concentraciones plasmáticas de endoxifeno

CYP3A4:

Un estudio de interacciones *in vivo*, que incluyó la coadministración de paroxetina y terfenadina, un sustrato del citocromo CYP3A4, bajo condiciones de estado estacionario, no reveló efecto alguno de la paroxetina sobre la farmacocinética de la terfenadina. Un estudio similar de interacciones *in vivo*, no reveló efecto alguno de la paroxetina sobre la farmacocinética del alprazolam, ni viceversa. No sería de esperarse que la administración concurrente de paroxetina con terfenadina, alprazolam y otros fármacos que sean sustratos de la CYP3A4, ocasionara algún riesgo.

Los estudios clínicos han mostrado que la absorción y la farmacocinética de la paroxetina no se ven afectadas, o sólo se afectan marginalmente (es decir, a un nivel que no justifica cambio alguno en el régimen de dosificación) por:

- Alimentos
- Antiácidos
- Digoxina
- Propranolol
- Alcohol: La paroxetina no aumenta el deterioro de las habilidades mentales y psicomotoras ocasionado por el alcohol; no obstante, no es aconsejable el uso concomitante de *Seroxat* y alcohol.

Nuevos Efectos Adversos:

Algunos de los efectos adversos que se listan a continuación pueden disminuir en intensidad y frecuencia de ocurrencia al continuar con el tratamiento, por lo que generalmente no conducen a la suspensión de la terapia.

A continuación se listan los efectos adversos medicamentosos por clase de sistema de órganos y frecuencia de ocurrencia. La frecuencia de ocurrencia se define como: muy común (≥1/10), común (≥1/100, <1/10), no común (≥1/1,000, <1/100), raro (≥1/10,000, <1/1,000), muy raro (<1/10,000), con inclusión de comunicaciones aisladas. Por lo general, los efectos comunes y no comunes se determinaron a partir de datos globales de seguridad, reunidos de una población de pruebas clínicas de más de 8000 pacientes tratados con paroxetina, y se citan como una incidencia de ocurrencia superior a la del

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

grupo tratado con placebo. Los efectos raros y muy raros se determinaron generalmente a partir de datos posteriores a la comercialización y, además, se refieren a una tasa comunicada más que a una frecuencia verdadera.

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático:

No comunes: hemorragia anormal, predominantemente de la piel y las membranas mucosas

Muy raros: trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunitario:

Muy raros: reacciones alérgicas graves (incluyendo reacciones anafilactoides y angioedema).

Trastornos endocrinos:

Muy raros: síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH, por sus siglas en inglés).

Trastornos metabólicos y nutricionales:

Comunes: Aumentos en las concentraciones de colesterol, disminución del apetito.
Raros: Hiponatriemia.
Los casos comunicados de hiponatriemia han tenido lugar predominantemente en pacientes de edad avanzada y en ocasiones se debe al síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH).
Trastornos psiquiátricos:

Comunes: Somnolencia, insomnio, agitación, sueño de contenido alterado (incluyendo pesadillas).
No comunes: Confusión, alucinaciones.
Raros: Reacciones maníacas.
Existe la posibilidad de que estos síntomas se deban a la enfermedad subyacente.

Trastornos del sistema nervioso:

Comunes: Mareos, temblores, cefalea.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

No comunes: Trastornos extrapiramidales.

Raros: Convulsiones, acatisia, síndrome de piernas inquietas (RLS, por sus siglas en inglés).

Muy raros: Síndrome serotoninérgico (los síntomas pueden incluir agitación, confusión, diaforesis, alucinaciones, hiperreflexia, mioclonía, taquicardia con escalofríos y temblores).

Se han recibido comunicaciones de trastornos extrapiramidales, incluyendo distonía bucofacial, en pacientes que en ocasiones presentan trastornos psicomotores subyacentes, o que se encontraban bajo terapia neuroléptica.

Trastornos oculares:
Comunes: Visión borrosa.
No comunes: Midriasis
Muy raros: Glaucoma agudo

Trastornos cardiacos:
No comunes: Taquicardia sinusal.

Trastornos vasculares:

No comunes: Hipotensión ortostática.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Comunes: Bostezos.

Trastornos gastrointestinales:

Muy comunes: Náuseas.

Comunes: Estreñimiento, diarrea, vómito, resequedad de la boca

Muy raros: Hemorragia gastrointestinal.

Trastornos hepatobiliares:

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Raros: Elevación en las concentraciones de enzimas hepáticas.

Muy raros: Eventos hepáticos (como hepatitis, en ocasiones asociada con ictericia o insuficiencia hepática, o con ambos trastornos)

Se han producido comunicaciones de elevaciones en las concentraciones de enzimas hepáticas. En muy raras ocasiones, también se han recibido comunicaciones posteriores a la comercialización de eventos hepáticos (como hepatitis, en ocasiones asociada con ictericia o insuficiencia hepática, o con ambos trastornos). Se debe considerar la necesidad de suspender la administración de paroxetina si se presenta alguna elevación prolongada en los resultados de las pruebas de función hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Comunes: Sudoración.

No comunes: Exantema.
Muy raros: reacciones adversas cutáneas severas (incluyendo eritema multiforme, síndrome Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica), urticaria, reacciones de fotosensibilidad.

Trastornos renales y urinarios:

No comunes: Retención urinaria, incontinencia urinaria.

Trastornos mamarios y del aparato reproductor:

Muy comunes: disfunción sexual.
Raros: hiperprolactinemia / galactorrea, trastornos menstruales (incluyendo menorragia, metrorragia y amenorrea).

Trastornos generales y en el sitio de administración:

Comunes: Astenia, aumento del peso corporal.
Muy raros: Edema periférico.
Síntomas que se observan al suspender el tratamiento con paroxetina:

Comunes: Mareos, trastornos sensitivos, trastornos del sueño, ansiedad, cefalea.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1
SC 7341 - 1
CO-SC-7341-1

No comunes: Agitación, náuseas, temblores, confusión, sudoración, diarrea.

Como ocurre con muchos medicamentos psicoactivos, la suspensión de la terapia con Seroxat (en particular cuando es abrupta) puede ocasionar la aparición de síntomas, como mareos, trastornos sensitivos (incluyendo parestesia, sensaciones de choque eléctrico y acúfenos), trastornos del sueño (incluyendo sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas, cefalea, temblores, confusión, diarrea y sudoración. En la mayoría de los pacientes estos eventos son de grado leve a moderado y de resolución espontánea. Aparentemente, ningún grupo particular de pacientes se encuentra en mayor riesgo de presentar estos síntomas; por tanto, es aconsejable que cuando ya no se requiera el tratamiento con paroxetina, se realice una suspensión gradual de la dosis, disminuyéndola progresivamente

Efectos Adversos de las Pruebas Clínicas Pediátricas:

En las pruebas clínicas pediátricas se comunicaron los siguientes efectos adversos, con una frecuencia de ocurrencia de cuando menos un 2% de pacientes y a una tasa de cuando menos el doble que la del placebo: inestabilidad emocional (incluyendo autoagresión, pensamientos suicidas, intento de suicidio, llanto y fluctuaciones del estado de ánimo), hostilidad, disminución del apetito, temblores, sudoración, hipercinesia y agitación. Los pensamientos suicidas y los intentos de suicidio se observaron principalmente en las pruebas clínicas realizadas en adolescentes con trastorno depresivo mayor. Los casos de hostilidad se presentaron particularmente en niños con trastorno obsesivo compulsivo y, en especial, en menores de 12 años de edad.

En aquellos estudios en los que se empleó un régimen de reducción progresiva de la dosis (reducción de la dosis diaria en 10 mg/día, a intervalos semanales, a una dosis de 10 mg/día administrados durante una semana), los síntomas que se comunicaron durante la fase de reducción progresiva de la dosis, o al suspender el tratamiento con Seroxat, con una frecuencia de ocurrencia de cuando menos un 2% de pacientes y a una tasa de cuando menos el doble que la del placebo, fueron: inestabilidad emocional, nerviosismo, mareos, náuseas y dolor abdominal.

Propiedades farmacológicas:

Farmacodinamia:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Mecanismo de Acción:
La paroxetina es un inhibidor potente y selectivo de la recaptación de serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT), además, se piensa que su acción antidepresiva y su eficacia en el tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo (TOC) y el trastorno del pánico, se relacionan con su inhibición específica de la recaptación de serotonina en las neuronas encefálicas.
La paroxetina no se relaciona químicamente con antidepresivos tricíclicos, tetracíclicos ni con otros antidepresivos disponibles.

La paroxetina posee una baja afinidad por los receptores colinérgicos muscarínicos, ya que los estudios realizados en animales han indicado que sólo posee propiedades anticolinérgicas leves.
De acuerdo con esta acción selectiva, los estudios realizados *in vitro* han señalado que, en contraste con los antidepresivos tricíclicos, la paroxetina exhibe poca afinidad por los receptores adrenérgicos alfa1, alfa2 y beta, dopamina (D2), similar a 5-HT1, 5-HT2 y receptores de histamina (H1). Esta falta de interacción con receptores postsinápticos *in vitro* es sustanciada por estudios realizados *in vivo* que demuestran la carencia de propiedades hipotensivas y depresivas del SNC.

Efectos Farmacodinámicos:
La paroxetina no afecta la función psicomotora ni potencia los efectos depresivos del etanol.
Como ocurre con otros inhibidores selectivos de la captación de 5-HT, la paroxetina ocasiona síntomas de estimulación excesiva del receptor 5-HT cuando se administra a animales que recibieron previamente inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) o triptófano.
Los estudios conductistas y del EEG indican que la paroxetina se activa débilmente, al administrarse a dosis generalmente superiores a las requeridas para inhibir la captación de 5-HT. Las propiedades activadoras no son de naturaleza “similar a la anfetamina”.
Los estudios realizados en animales indican que la paroxetina es bien tolerada por el sistema cardiovascular.

Después de administrarse a sujetos sanos, la paroxetina no produce cambios clínicamente significativos en la tensión arterial, frecuencia cardiaca y ECG.
Los estudios indican que, en contraste con los agentes antidepresivos que inhiben la captación de noradrenalina, la paroxetina es muy poco propensa a inhibir los efectos antihipertensivos de la guanetidina.

Farmacocinética:

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

- Absorción:

La paroxetina se absorbe óptimamente, después de administrarse vía oral, y sufre un metabolismo de primer paso. Las tabletas de paroxetina CR controlan la velocidad de disolución de la paroxetina durante un período de cuatro a cinco horas. Además de controlar la velocidad de liberación del fármaco in vivo, una capa entérica demora la iniciación de la liberación del fármaco hasta que las tabletas de paroxetina CR han salido del estómago. En comparación con las formulaciones de paroxetina de liberación inmediata, las tabletas de liberación controlada poseen una velocidad de absorción reducida.

Debido al metabolismo de primer paso, la cantidad de paroxetina disponible en la circulación sistémica es menor que la absorbida a partir de las vías gastrointestinales.
Las concentraciones sistémicas de estado estacionario se alcanzan una vez que transcurren de 7 a 14 días después de la iniciación del tratamiento, ya sea con formulaciones de liberación inmediata o controlada; la farmacocinética no parece cambiar durante la terapia a largo plazo.

- Distribución:

La paroxetina se distribuye ampliamente en los tejidos, ya que los cálculos farmacocinéticos indican que sólo el 1% de la paroxetina en el cuerpo se encuentra en el plasma.
Aproximadamente el 95% de la paroxetina presente en el plasma se fija a proteínas plasmáticas a concentraciones terapéuticas.
No se ha encontrado correlación alguna entre las concentraciones plasmáticas de paroxetina y el efecto clínico.

- Metabolismo:

Los principales metabolitos de paroxetina son productos polares y conjugados de oxidación y metilación, los cuales son eliminados rápidamente. En vista de su relativa falta de actividad farmacológica, no parecen contribuir a los efectos terapéuticos de paroxetina.
El metabolismo no compromete la acción selectiva en la recaptación selectiva de 5-HT neuronal de la paroxetina.

- Eliminación:

La excreción urinaria de paroxetina inalterada es generalmente inferior al 2% de la dosis, mientras que la de los metabolitos es de aproximadamente el 64% de la dosis. Cerca de un 36% de la dosis se excreta en las heces, probablemente a través de la bilis, de la cual la paroxetina inalterada representa menos del 1% de la dosis. Por tanto,

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

la paroxetina se elimina casi totalmente por la ruta metabólica.
La excreción del metabolito es bifásica; inicialmente, es un resultado del metabolismo de primer paso y, posteriormente, es controlada por la eliminación sistémica de paroxetina.
La vida media de eliminación es variable, pero generalmente es de aproximadamente un día.

Poblaciones Especiales de Pacientes:
-Personas de Edad Avanzada e Insuficiencias Renal/Hepática:
Los aumentos en las concentraciones plasmáticas de paroxetina tienen lugar en los sujetos de edad avanzada, individuos con insuficiencia renal severa y en aquellos que presentan insuficiencia hepática, pero el intervalo de concentraciones plasmáticas coincide parcialmente con el que se observa en los sujetos adultos sanos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe retirar del ítem de indicaciones - Niños y adolescentes menores de 18 años de edad, la frase "La seguridad y eficacia de Seroxat no han sido estudiadas en niños menores de 7 años de edad" por cuanto puede generar confusiones, dado que previamente se especifica que el producto no se encuentra indicado en menores de 18 años.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe aclarar los grupos etarios para cada una de las presentaciones del producto Seroxat

3.4.28. SEROXAT® 20 mg TABLETAS.

Expediente : 218588
Radicado : 2014089208
Fecha : 2014/07/21
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene paroxetina clorhidrato hemihidrato equivalente a paroxetina base 20 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Tratamiento alternativo de la depresión. Prevención de recaídas en la depresión, en el desorden obsesivo compulsivo, en el desorden de pánico y en el

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

desorden de ansiedad social / fobia social. Coadyuvante en el manejo del stress post-traumático.

Contraindicaciones: Embarazo y lactancia, niños menores de 12 años, hipersensibilidad a la paroxetina, enfermedad hepática y renal, uso concomitante con inhibidores de la mao o por lo menos 14 días después de su retiro, pacientes que reciben concomitantemente litio, pacientes que requieren ánimo vigilante, no ingerir alcohol.

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

-Nuevas Interacciones
-Nuevos Efectos Adversos
-Propiedades Farmacológicas
-Inserto versión GDS40/IPI26 del 25 de Abril de 2014
-Información para el prescriptor versión GDS40/IPI26 del 25 de Abril de 2014

Nuevas Interacciones:

Fármacos serotoninérgicos:

Como ocurre con otros ISRSs, la administración concurrente con fármacos serotoninérgicos puede conducir a una incidencia de efectos asociados con el 5-HT (síndrome serotoninérgico: Se recomienda precaución y estrecha supervisión médica cuando se usan fármacos serotoninérgicos (como L-triptófano, triptanos, tramadol, ISRS, litio, fentanilo y preparaciones de la Hierba de San Juan - *Hypericum perforatum*) en combinación con Seroxat *CR*.

El uso concominante de Seroxat e inhibidores de la MAO (incluyendo linezolida, un antibiotico que es un inhibidor reversible no-selectivo de la MAO y cloruro de metiltioninio (azul de metileno)) está contraindicado.

Pimozida:

En un estudio realizado con una dosis baja y simple de pimozida (2 mg), se demostró un aumento en las concentraciones de pimozida al coadministrarse con paroxetina. Esto se explica por las propiedades inhibitorias conocidas que tiene la paroxetina sobre la CYP2D6. Se contraindica el uso concomitante de pimozida y Seroxat CR en tabletas,

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

debido al estrecho índice terapéutico de la pimozida y a su conocida capacidad de prolongar el intervalo QT.

Enzimas metabolizadoras de fármacos:

El metabolismo y la farmacocinética de la paroxetina pueden verse afectados por la inducción o inhibición de las enzimas metabolizadoras de fármacos.
Cuando la paroxetina se administra concurrentemente con algún inhibidor conocido de las enzimas metabolizadoras de fármacos, debe considerarse la administración de dosis que se encuentren en el límite inferior del intervalo.

No se considera necesario realizar algún ajuste inicial en la dosificación al administrar el fármaco de manera concurrente con inductores conocidos de las enzimas metabolizadoras de fármacos (p.ej., carbamazepina, rifampicina, fenobarbital, fenitoína). Cualquier ajuste subsiguiente de la dosificación debe guiarse por el efecto clínico (tolerabilidad y eficacia).

Fosamprenavir/ritonavir: La administración concurrente de fosamprenavir/ritonavir con paroxetina disminuye significativamente las concentraciones plasmáticas de paroxetina. Cualquier ajuste de la dosificación debe realizarse monitoreando el efecto clínico (tolerabilidad y eficacia).

Prociclidina: La administración diaria de paroxetina aumenta significativamente las concentraciones plasmáticas de prociclidina. Si se observan efectos anticolinérgicos, debe hacerse una reducción en la dosificación de prociclidina.

Anticonvulsivos: carbamazepina, fenitoína, valproato de sodio. La administración concomitante no parece mostrar efecto alguno en el perfil farmacocinético/farmacodinámico en los pacientes epilépticos.

Bloqueadores Neuromusculares
Los ISRSs pueden reducir la actividad plasmática de la colinesterasa resultando en una prolongación del efecto bloqueador neuromuscular de mivacuronio y suxametonio.

Potencia inhibidora de la CYP2D6 de la paroxetina:

Como sucede con otros agentes antidepresivos, incluyendo otros ISRSs, la paroxetina inhibe la enzima CYP2D6 del citocromo P450 hepático. La inhibición de la CYP2D6 puede conducir a un aumento en las concentraciones plasmáticas de los fármacos

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

administrados concurrentemente, que se metabolizan por esta enzima. Entre estos se incluyen ciertos antidepresivos tricíclicos (p.ej. amitriptilina, nortriptilina, imipramina y desipramina), neurolépticos derivados de la fenotiazina (p.ej., perfenazina y tioridazina), risperidona, atomoxetina, ciertos antiarrítmicos tipo 1c (p.ej., propafenona y flecainida) y metoprolol.

El tamoxifeno tiene un importante metabolito activo, el endoxifeno, el cual es producido por la isoenzima CYP2D6 y contribuye significativamente al perfil de eficacia del tamoxifeno. La inhibición irreversible de la isoenzima CYP2D6 por parte de la paroxetina conduce a una reducción en las concentraciones plasmáticas de endoxifeno

CYP3A4:

Un estudio de interacciones *in vivo*, que incluyó la coadministración de paroxetina y terfenadina, un sustrato del citocromo CYP3A4, bajo condiciones de estado estacionario, no reveló efecto alguno de la paroxetina sobre la farmacocinética de la terfenadina. Un estudio similar de interacciones *in vivo*, no reveló efecto alguno de la paroxetina sobre la farmacocinética del alprazolam, ni viceversa. No sería de esperarse que la administración concurrente de paroxetina con terfenadina, alprazolam y otros fármacos que sean sustratos de la CYP3A4, ocasionara algún riesgo.

Los estudios clínicos han mostrado que la absorción y la farmacocinética de la paroxetina no se ven afectadas, o sólo se afectan marginalmente (es decir, a un nivel que no justifica cambio alguno en el régimen de dosificación) por:

- Alimentos
- Antiácidos
- Digoxina
- Propranolol
- Alcohol: La paroxetina no aumenta el deterioro de las habilidades mentales y psicomotoras ocasionado por el alcohol; no obstante, no es aconsejable el uso concomitante de *Seroxat* y alcohol.

Nuevos Efectos Adversos:

Algunos de los efectos adversos que se listan a continuación pueden disminuir en intensidad y frecuencia de ocurrencia al continuar con el tratamiento, por lo que generalmente no conducen a la suspensión de la terapia.

A continuación se listan los efectos adversos medicamentosos por clase de sistema de

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

órganos y frecuencia de ocurrencia. La frecuencia de ocurrencia se define como: muy común (≥1/10), común (≥1/100, <1/10), no común (≥1/1,000, <1/100), raro (≥1/10,000, <1/1,000), muy raro (<1/10,000), con inclusión de comunicaciones aisladas. Por lo general, los efectos comunes y no comunes se determinaron a partir de datos globales de seguridad, reunidos de una población de pruebas clínicas de más de 8000 pacientes tratados con paroxetina, y se citan como una incidencia de ocurrencia superior a la del grupo tratado con placebo. Los efectos raros y muy raros se determinaron generalmente a partir de datos posteriores a la comercialización y, además, se refieren a una tasa comunicada más que a una frecuencia verdadera.

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático:

No comunes: hemorragia anormal, predominantemente de la piel y las membranas mucosas

Muy raros: trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunitario:

Muy raros: reacciones alérgicas graves (incluyendo reacciones anafilactoides y angioedema).

Trastornos endocrinos:

Muy raros: síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH, por sus siglas en inglés).

Trastornos metabólicos y nutricionales:

Comunes: Aumentos en las concentraciones de colesterol, disminución del apetito.
Raros: Hiponatriemia.
Los casos comunicados de hiponatriemia han tenido lugar predominantemente en pacientes de edad avanzada y en ocasiones se debe al síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH).
Trastornos psiquiátricos:

Comunes: Somnolencia, insomnio, agitación, sueño de contenido alterado (incluyendo pesadillas).
No comunes: Confusión, alucinaciones.
Raros: Reacciones maníacas.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Existe la posibilidad de que estos síntomas se deban a la enfermedad subyacente.

Trastornos del sistema nervioso:

Comunes: Mareos, temblores, cefalea.

No comunes: Trastornos extrapiramidales.

Raros: Convulsiones, acatisia, síndrome de piernas inquietas (RLS, por sus siglas en inglés).

Muy raros: Síndrome serotoninérgico (los síntomas pueden incluir agitación, confusión, diaforesis, alucinaciones, hiperreflexia, mioclonía, taquicardia con escalofríos y temblores).

Se han recibido comunicaciones de trastornos extrapiramidales, incluyendo distonía bucofacial, en pacientes que en ocasiones presentan trastornos psicomotores subyacentes, o que se encontraban bajo terapia neuroléptica.

Trastornos oculares:
Comunes: Visión borrosa.
No comunes: Midriasis
Muy raros: Glaucoma agudo

Trastornos cardiacos:
No comunes: Taquicardia sinusal.

Trastornos vasculares:

No comunes: Hipotensión ortostática.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Comunes: Bostezos.

Trastornos gastrointestinales:

Muy comunes: Náuseas.

Comunes: Estreñimiento, diarrea, vómito, resequedad de la boca

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Muy raros: Hemorragia gastrointestinal.

Trastornos hepatobiliares:

Raros: Elevación en las concentraciones de enzimas hepáticas.

Muy raros: Eventos hepáticos (como hepatitis, en ocasiones asociada con ictericia o insuficiencia hepática, o con ambos trastornos)

Se han producido comunicaciones de elevaciones en las concentraciones de enzimas hepáticas. En muy raras ocasiones, también se han recibido comunicaciones posteriores a la comercialización de eventos hepáticos (como hepatitis, en ocasiones asociada con ictericia o insuficiencia hepática, o con ambos trastornos). Se debe considerar la necesidad de suspender la administración de paroxetina si se presenta alguna elevación prolongada en los resultados de las pruebas de función hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Comunes: Sudoración.

No comunes: Exantema.
Muy raros: reacciones adversas cutáneas severas (incluyendo eritema multiforme, síndrome Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica), urticaria, reacciones de fotosensibilidad.

Trastornos renales y urinarios:

No comunes: Retención urinaria, incontinencia urinaria.

Trastornos mamarios y del aparato reproductor:

Muy comunes: disfunción sexual.
Raros: hiperprolactinemia / galactorrea, trastornos menstruales (incluyendo menorragia, metrorragia y amenorrea).

Trastornos generales y en el sitio de administración:

Comunes: Astenia, aumento del peso corporal.
Muy raros: Edema periférico.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1
SC 7341 - 1
CO-SC-7341-1

Síntomas que se observan al suspender el tratamiento con paroxetina:

Comunes: Mareos, trastornos sensitivos, trastornos del sueño, ansiedad, cefalea.

No comunes: Agitación, náuseas, temblores, confusión, sudoración, diarrea.

Como ocurre con muchos medicamentos psicoactivos, la suspensión de la terapia con Seroxat (en particular cuando es abrupta) puede ocasionar la aparición de síntomas, como mareos, trastornos sensitivos (incluyendo parestesia, sensaciones de choque eléctrico y acúfenos), trastornos del sueño (incluyendo sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas, cefalea, temblores, confusión, diarrea y sudoración. En la mayoría de los pacientes estos eventos son de grado leve a moderado y de resolución espontánea. Aparentemente, ningún grupo particular de pacientes se encuentra en mayor riesgo de presentar estos síntomas; por tanto, es aconsejable que cuando ya no se requiera el tratamiento con paroxetina, se realice una suspensión gradual de la dosis, disminuyéndola progresivamente

Efectos Adversos de las Pruebas Clínicas Pediátricas:

En las pruebas clínicas pediátricas se comunicaron los siguientes efectos adversos, con una frecuencia de ocurrencia de cuando menos un 2% de pacientes y a una tasa de cuando menos el doble que la del placebo: inestabilidad emocional (incluyendo autoagresión, pensamientos suicidas, intento de suicidio, llanto y fluctuaciones del estado de ánimo), hostilidad, disminución del apetito, temblores, sudoración, hipercinesia y agitación. Los pensamientos suicidas y los intentos de suicidio se observaron principalmente en las pruebas clínicas realizadas en adolescentes con trastorno depresivo mayor. Los casos de hostilidad se presentaron particularmente en niños con trastorno obsesivo compulsivo y, en especial, en menores de 12 años de edad.

En aquellos estudios en los que se empleó un régimen de reducción progresiva de la dosis (reducción de la dosis diaria en 10 mg/día, a intervalos semanales, a una dosis de 10 mg/día administrados durante una semana), los síntomas que se comunicaron durante la fase de reducción progresiva de la dosis, o al suspender el tratamiento con Seroxat, con una frecuencia de ocurrencia de cuando menos un 2% de pacientes y a una tasa de cuando menos el doble que la del placebo, fueron: inestabilidad emocional, nerviosismo, mareos, náuseas y dolor abdominal.

Propiedades farmacológicas:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Farmacodinamia:

Mecanismo de Acción:
La paroxetina es un inhibidor potente y selectivo de la recaptación de serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT), además, se piensa que su acción antidepresiva y su eficacia en el tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo (TOC) y el trastorno del pánico, se relacionan con su inhibición específica de la recaptación de serotonina en las neuronas encefálicas.
La paroxetina no se relaciona químicamente con antidepresivos tricíclicos, tetracíclicos ni con otros antidepresivos disponibles.

La paroxetina posee una baja afinidad por los receptores colinérgicos muscarínicos, ya que los estudios realizados en animales han indicado que sólo posee propiedades anticolinérgicas leves.
De acuerdo con esta acción selectiva, los estudios realizados *in vitro* han señalado que, en contraste con los antidepresivos tricíclicos, la paroxetina exhibe poca afinidad por los receptores adrenérgicos alfa1, alfa2 y beta, dopamina (D2), similar a 5-HT1, 5-HT2 y receptores de histamina (H1). Esta falta de interacción con receptores postsinápticos *in vitro* es sustanciada por estudios realizados *in vivo* que demuestran la carencia de propiedades hipotensivas y depresivas del SNC.

Efectos Farmacodinámicos:
La paroxetina no afecta la función psicomotora ni potencia los efectos depresivos del etanol.
Como ocurre con otros inhibidores selectivos de la captación de 5-HT, la paroxetina ocasiona síntomas de estimulación excesiva del receptor 5-HT cuando se administra a animales que recibieron previamente inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) o triptófano.
Los estudios conductistas y del EEG indican que la paroxetina se activa débilmente, al administrarse a dosis generalmente superiores a las requeridas para inhibir la captación de 5-HT. Las propiedades activadoras no son de naturaleza “similar a la anfetamina”.
Los estudios realizados en animales indican que la paroxetina es bien tolerada por el sistema cardiovascular.

Después de administrarse a sujetos sanos, la paroxetina no produce cambios clínicamente significativos en la tensión arterial, frecuencia cardiaca y ECG.
Los estudios indican que, en contraste con los agentes antidepresivos que inhiben la captación de noradrenalina, la paroxetina es muy poco propensa a inhibir los efectos antihipertensivos de la guanetidina.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1
SC 7341 - 1
CO-SC-7341-1

Farmacocinética:

- Absorción:

La paroxetina se absorbe óptimamente, después de administrarse vía oral, y sufre un metabolismo de primer paso. Las tabletas de paroxetina CR controlan la velocidad de disolución de la paroxetina durante un período de cuatro a cinco horas. Además de controlar la velocidad de liberación del fármaco in vivo, una capa entérica demora la iniciación de la liberación del fármaco hasta que las tabletas de paroxetina CR han salido del estómago. En comparación con las formulaciones de paroxetina de liberación inmediata, las tabletas de liberación controlada poseen una velocidad de absorción reducida.

Debido al metabolismo de primer paso, la cantidad de paroxetina disponible en la circulación sistémica es menor que la absorbida a partir de las vías gastrointestinales.
Las concentraciones sistémicas de estado estacionario se alcanzan una vez que transcurren de 7 a 14 días después de la iniciación del tratamiento, ya sea con formulaciones de liberación inmediata o controlada; la farmacocinética no parece cambiar durante la terapia a largo plazo.

- Distribución:

La paroxetina se distribuye ampliamente en los tejidos, ya que los cálculos farmacocinéticos indican que sólo el 1% de la paroxetina en el cuerpo se encuentra en el plasma.
Aproximadamente el 95% de la paroxetina presente en el plasma se fija a proteínas plasmáticas a concentraciones terapéuticas.
No se ha encontrado correlación alguna entre las concentraciones plasmáticas de paroxetina y el efecto clínico.

- Metabolismo:

Los principales metabolitos de paroxetina son productos polares y conjugados de oxidación y metilación, los cuales son eliminados rápidamente. En vista de su relativa falta de actividad farmacológica, no parecen contribuir a los efectos terapéuticos de paroxetina.
El metabolismo no compromete la acción selectiva en la recaptación selectiva de 5-HT neuronal de la paroxetina.

- Eliminación:

La excreción urinaria de paroxetina inalterada es generalmente inferior al 2% de la

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

dosis, mientras que la de los metabolitos es de aproximadamente el 64% de la dosis. Cerca de un 36% de la dosis se excreta en las heces, probablemente a través de la bilis, de la cual la paroxetina inalterada representa menos del 1% de la dosis. Por tanto, la paroxetina se elimina casi totalmente por la ruta metabólica.
La excreción del metabolito es bifásica; inicialmente, es un resultado del metabolismo de primer paso y, posteriormente, es controlada por la eliminación sistémica de paroxetina.
La vida media de eliminación es variable, pero generalmente es de aproximadamente un día.

Poblaciones Especiales de Pacientes:

- Personas de Edad Avanzada e Insuficiencias Renal/Hepática:

Los aumentos en las concentraciones plasmáticas de paroxetina tienen lugar en los sujetos de edad avanzada, individuos con insuficiencia renal severa y en aquellos que presentan insuficiencia hepática, pero el intervalo de concentraciones plasmáticas coincide parcialmente con el que se observa en los sujetos adultos sanos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe retirar del ítem de indicaciones - Niños y adolescentes menores de 18 años de edad, la frase "La seguridad y eficacia de Seroxat no han sido estudiadas en niños menores de 7 años de edad" por cuanto puede generar confusiones, dado que previamente se especifica que el producto no se encuentra indicado en menores de 18 años.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe aclarar los grupos etarios para cada una de las presentaciones del producto Seroxat®

3.4.29. SERETIDE® 25/125 µg

Expediente : 19913254
Radicado : 2014088381
Fecha : 2014/07/18
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada dosis contiene salmeterol xinafoato 36,3 µg equivalente a salmeterol 25 µg, fluticasona propionato 125 µg

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Forma farmacéutica: Suspensión para inhalación

Indicaciones: - Asma (enfermedad obstructiva reversible de las vías aéreas):
Seretide® está indicado en el tratamiento regular del asma (enfermedad obstructiva reversible de las vías aéreas).

Esto puede comprender:
Pacientes bajo tratamiento eficaz de mantenimiento con dosis de agonistas beta de acción prolongada y corticosteroides inhalados.

Pacientes que se encuentren sintomáticos bajo el tratamiento actual con un corticosteroide inhalado.
Pacientes bajo tratamiento con un broncodilatador regular que requieran corticosteroides inhalados.

- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC):
Seretide® está indicado para el tratamiento regular de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), tal como bronquitis crónica y enfisema.

Contraindicaciones: Asma bronquial o broncoespasmo, hipoglicemia, acidosis metabolica, bradicardia sinusual o bloqueo cardiaco parcial, embarazo, lactancia, insuficiencia cardiaca incipiente o manifiesta, a menos que el paciente haya sido previamente digitalizado.

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

-Nuevas reacciones adversas
-Modificación en estudios clínicos
-Inserto versión GDS32/IPI16 de fecha 20 de Diciembre de 2013
-Información para prescribir versión GDS32/IPI16 de fecha 20 de Diciembre de 2013

- Nuevas reacciones adversas:

Reacciones Adversas:

Más adelante se enlistan todas las reacciones adversas asociadas con los componentes individuales, xinafoato de salmeterol y propionato de fluticasona. No hay

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

reacciones adversas adicionales atribuidas a la combinación cuando se compara con los perfiles de eventos adversos de los componentes individuales.
Se enlistan más adelante los eventos adversos por órgano / sistema y frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy comunes (≥ 1/10), comunes (≥1/100 a <1/10), poco comunes (≥1/1000 a <1/100), raras (≥1/10,000 a <1/1000) y muy raras (<1/10,000). La mayor parte de las frecuencias se determinó del conjunto de los estudios clínicos, 23 en asma y 7 de los estudios en EPOC. No todos los eventos fueron reportados en los estudios clínicos. Para esos eventos, la frecuencia se calculó basándose en datos espontáneos.

Datos de los Estudios Clínicos:

Infecciones e infestaciones:

Comunes: Candidiasis de boca y garganta, neumonía (en pacientes con EPOC).
Raros: Candidiasis Esofágica

Trastornos del sistema inmunológico:

Reacciones de hipersensibilidad:
Poco comunes: Reacciones cutáneas de hipersensibilidad, disnea.
Raros: Reacciones anafilácticas

Trastornos endocrinos:

Posibles efectos sistémicos incluyen:
Poco comunes: Cataratas
Raros: Glaucoma

Trastornos del metabolismo y nutrición:

Poco comunes: Hiperglucemia.
Trastornos psiquiátricos
Poco comunes: Ansiedad, trastornos del sueño.
Raros: Cambios de comportamiento, incluyendo hiperactividad e irritabilidad (predominantemente en niños).

Trastornos de sistema nervioso:

Muy comunes: Cefalea.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1
SC 7341 - 1
CO-SC-7341-1

Poco comunes: Temblor.
Trastornos Cardiacos
Poco comunes: Palpitaciones, taquicardia, fibrilación auricular.
Raros: arritmias cardiacas incluyendo taquicardia supraventricular y extrasístoles.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:

Comunes: Ronquera/disfonia.
Poco comunes: Irritación de garganta.

Trastornos de piel y tejido subcutáneos:

Poco comunes: Contusiones.

Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo:

Comunes: Calambres musculares, artralgia.

Estudios clínicos de Seretide:

- Asma

Un estudio de doce meses, en gran escala (Cómo Obtener un Control Óptimo del Asma [Gaining Optimal Asthma ControL, GOAL]) en 3416 pacientes asmáticos comparó la eficacia y seguridad de Seretide contra la monoterapia con el corticosteroide inhalado para lograr los niveles predefinidos de control del asma. El tratamiento se llevó a cabo en etapas escalonadas cada 12 semanas hasta que se lograba el 'control total'## o se llegaba a la máxima dosis del fármaco en estudio. El control debía mantenerse durante por lo menos 7 de las últimas 8 semanas de tratamiento. El estudio demostró que:

* 71% de los pacientes tratados con Seretide lograron un asma 'bien controlada'# en comparación con 59% de los pacientes tratados solamente con el corticosteroide inhalado.
* 41% de los pacientes tratados con Seretide lograron el 'control total'## del asma en comparación con 28% de los pacientes tratados solamente con el corticosteroide inhalado.

Estos efectos se observaron antes con Seretide en comparación con el corticosteroide inhalado solo, y con una dosis más baja del corticosteroide inhalado.
El estudio GOAL también demostró que:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

* La frecuencia de exacerbaciones con Seretide fue 29% más baja en comparación con la monoterapia con el corticosteroide inhalado.
* El logro de un asma “bien controlada” y “totalmente controlada” mejoró la Calidad de Vida (CDV). Después del tratamiento con Seretide, 61% de los pacientes reportaron deterioro mínimo o ningún deterioro de la CDV, medida por medio de un cuestionario específico para determinar la calidad de vida en los pacientes con asma, en comparación con 8% en la evaluación basal.

[#]Asma bien controlada; 2 días o menos con síntomas de valor mayor a 1 (definiendo síntomas con valor de 1 como ‘síntomas durante un corto periodo durante el día’), uso de agonistas $beta_2$ de corta acción (ABCDA) durante menos de o hasta 2 días, y menos de o hasta en 4 ocasiones/semana, 80% o mas del valor predicho del volumen espiratorio máximo matutino sin despertares nocturnos, sin exacerbaciones y sin efectos secundarios que obliguen a cambiar el tratamiento.

[##]Control total del asma; sin síntomas, sin uso de ABCDA, 80% o más del valor predicho del volumen espiratorio máximo matutino, sin despertares nocturnos, sin exacerbaciones y sin efectos secundarios que obliguen a cambiar el tratamiento.

Otros dos estudios han mostrado mejorías de la función pulmonar, el porcentaje de días sin síntomas y la reducción del uso de la medicación de rescate, una dosis del corticosteroide inhalado 60% más baja con Seretide en comparación con la monoterapia con el corticosteroide inhalado, al mismo tiempo que se mantuvo el control de la inflamación subyacente de las vías aéreas, medida por biopsia bronquial y lavado broncoalveolar.

Otros estudios han demostrado que el tratamiento con Seretide mejora significativamente los síntomas del asma y la función pulmonar, y reduce el uso de la medicación de rescate en comparación con el tratamiento con los componentes individuales por sí solos y con el placebo. Los resultados del estudio GOAL demuestran que las mejorías observadas con Seretide en estos puntos finales se mantienen durante por lo menos 12 meses.

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

- Modificación de Reacciones adversas e información estudios clínicos
- Inserto para el usuario GDS32/IPI16 de fecha 20 de Diciembre de 2013
- Información para prescribir versión GDS32/IPI16 de fecha 20 de Diciembre de 2013

Nuevas Reacciones Adversas:

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Más adelante se enlistan todas las reacciones adversas asociadas con los componentes individuales, xinafoato de salmeterol y propionato de fluticasona. No hay reacciones adversas adicionales atribuidas a la combinación cuando se compara con los perfiles de eventos adversos de los componentes individuales.

Se enlistan más adelante los eventos adversos por órgano / sistema y frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy comunes (≥ 1/10), comunes (≥1/100 a <1/10), poco comunes (≥1/1000 a <1/100), raras (≥1/10,000 a <1/1000) y muy raras (<1/10,000). La mayor parte de las frecuencias se determinó del conjunto de los estudios clínicos, 23 en asma y 7 de los estudios en EPOC. No todos los eventos fueron reportados en los estudios clínicos. Para esos eventos, la frecuencia se calculó basándose en datos espontáneos.

Datos de los Estudios Clínicos:

Infecciones e infestaciones:
Comunes: Candidiasis de boca y garganta, neumonía (en pacientes con EPOC).
Raros: Candidiasis Esofágica

Trastornos del sistema inmunológico:

Reacciones de hipersensibilidad:
Poco comunes: Reacciones cutáneas de hipersensibilidad, disnea.
Raros: Reacciones anafilácticas

Trastornos endocrinos:
Posibles efectos sistémicos incluyen:
Poco comunes: Cataratas
Raros: Glaucoma

Trastornos del metabolismo y nutrición:
Poco comunes: Hiperglucemia.

Trastornos psiquiátricos
Poco comunes: Ansiedad, trastornos del sueño.
Raros: Cambios de comportamiento, incluyendo hiperactividad e irritabilidad (predominantemente en niños).

Trastornos de sistema nervioso:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Muy comunes: Cefalea.
Poco comunes: Temblor.

Trastornos Cardiacos
Poco comunes: Palpitaciones, taquicardia, fibrilación auricular.
Raros: arritmias cardiacas incluyendo taquicardia supraventricular y extrasístoles.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:
Comunes: Ronquera/disfonia.
Poco comunes: Irritación de garganta.

Trastornos de piel y tejido subcutáneos:
Poco comunes: Contusiones.

Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo:
Comunes: Calambres musculares, artralgia.

Estudios clínicos de Seretide®:

- **Asma**

Un estudio de doce meses, en gran escala (Cómo Obtener un Control Óptimo del Asma [Gaining Optimal Asthma ControL, GOAL]) en 3416 pacientes asmáticos comparó la eficacia y seguridad de Seretide contra la monoterapia con el corticosteroide inhalado para lograr los niveles predefinidos de control del asma. El tratamiento se llevó a cabo en etapas escalonadas cada 12 semanas hasta que se lograba el 'control total'## o se llegaba a la máxima dosis del fármaco en estudio. El control debía mantenerse durante por lo menos 7 de las últimas 8 semanas de tratamiento. El estudio demostró que:

* **71% de los pacientes tratados con Seretide lograron un asma 'bien controlada'# en comparación con 59% de los pacientes tratados solamente con el corticosteroide inhalado.**
* **41% de los pacientes tratados con Seretide lograron el 'control total'## del asma en comparación con 28% de los pacientes tratados solamente con el corticosteroide inhalado.**

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Estos efectos se observaron antes con Seretide en comparación con el corticosteroide inhalado solo, y con una dosis más baja del corticosteroide inhalado.

El estudio GOAL también demostró que:

* **La frecuencia de exacerbaciones con Seretide fue 29% más baja en comparación con la monoterapia con el corticosteroide inhalado.**
* **El logro de un asma "bien controlada" y "totalmente controlada" mejoró la Calidad de Vida (CDV). Después del tratamiento con Seretide, 61% de los pacientes reportaron deterioro mínimo o ningún deterioro de la CDV, medida por medio de un cuestionario específico para determinar la calidad de vida en los pacientes con asma, en comparación con 8% en la evaluación basal.**

[#]Asma bien controlada; 2 días o menos con síntomas de valor mayor a 1 (definiendo síntomas con valor de 1 como 'síntomas durante un corto periodo durante el día'), uso de agonistas beta$_2$ de corta acción (ABCDA) durante menos de o hasta 2 días, y menos de o hasta en 4 ocasiones/semana, 80% o mas del valor predicho del volumen espiratorio máximo matutino sin despertares nocturnos, sin exacerbaciones y sin efectos secundarios que obliguen a cambiar el tratamiento.

[##]Control total del asma; sin síntomas, sin uso de ABCDA, 80% o más del valor predicho del volumen espiratorio máximo matutino, sin despertares nocturnos, sin exacerbaciones y sin efectos secundarios que obliguen a cambiar el tratamiento.

Otros dos estudios han mostrado mejorías de la función pulmonar, el porcentaje de días sin síntomas y la reducción del uso de la medicación de rescate, una dosis del corticosteroide inhalado 60% más baja con Seretide en comparación con la monoterapia con el corticosteroide inhalado, al mismo tiempo que se mantuvo el control de la inflamación subyacente de las vías aéreas, medida por biopsia bronquial y lavado broncoalveolar.

Otros estudios han demostrado que el tratamiento con Seretide mejora significativamente los síntomas del asma y la función pulmonar, y reduce el uso de la medicación de rescate en comparación con el tratamiento con los componentes individuales por sí solos y con el placebo. Los resultados del estudio GOAL demuestran que las mejorías observadas con Seretide en estos puntos finales se mantienen durante por lo menos 12 meses.

3.13.30. GRANI-DENK® 1 mg/mL

Expediente : 20070430
Radicado : 2013141875

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Fecha : 2014/07/21
Interesado : Denk Pharma GmbH & CO. KG

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 conceptuar sobre:

-Inserto Vers. 5869/06.2013 para el producto de referencia.
-Contraindicaciones y Advertencias: No use este medicamento si es alérgico (hipersensible) a granisetrón o a cualquiera de los demás componentes. Tenga especial cuidado si tiene problemas de estreñimiento, problemas de corazón o si sufre alteraciones electrolíticas. Igualmente debe tener especial cuidado si toma medicamentos anticancerosos que pueden ser perjudiciales para el corazón o si está tomando otro medicamento antiemético del mismo grupo. Solicitadas por el interesado para el producto de referencia.

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

- Inserto Vers. 5869/06.2013 para el producto de referencia.
- Modificación de Contriandicaciones y Advertencias.

Nuevas Contraindicaciones y Advertencias:

No use este medicamento si es alérgico (hipersensible) a granisetrón o a cualquiera de los demás componentes. Tenga especial cuidado si tiene problemas de estreñimiento, problemas de corazón o si sufre alteraciones electrolíticas. Igualmente debe tener especial cuidado si toma medicamentos anticancerosos que pueden ser perjudiciales para el corazón o si está tomando otro medicamento antiemético del mismo grupo. Solicitadas por el interesado para el producto de referencia.

3.4.31. MIRAVELLE® SUAVE TABLETAS

Expediente : 19904373
Radicado : 2012083565/2013106112
Fecha : 2014/07/11
Interesado : Grünenthal Colombiana S.A.

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Composición: Cada tableta cubierta con película contiene etinil estradiol 0.02 mg, desogestrel 0.15 mg

Forma Farmacéutica: Tableta cubierta con película.

Indicaciones: Anticonceptivo oral

Contraindicaciones: Embarazo, lactancia, precaución en pacientes con problemas cardiacos, renales, hepáticos, asma, epilepsia, migraña, personas con desórdenes mentales, antecedentes de tromboflebitis.

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 conceptuar sobre las contraindicaciones del producto de la referencia, si lo consideran pertinente incluir dentro de las mismas la frase "Embarazo y lactancia", así como " Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los componentes", teniendo en cuenta que esta información quedará reportada para el registro sanitario en los artes del producto y base de datos del INVIMA. Lo anterior de acuerdo a los siguientes antecedentes:

En la resolución No. 2009038822 de 17 de Diciembre de 2009 por la cual se concedió el registro sanitario, se aprobaron las siguientes contraindicaciones:
"embarazo, lactancia, precaución en pacientes con problemas cardiacos, renales, hepáticos, asma, epilepsia, migraña, personas con desordenes mentales, antecedentes de tromboflebitis"

Posteriormente el interesado solicitó la aprobación de contraindicaciones las cuales fueron aprobadas en Acta No. 23 de 2012, numeral 3.3.12, en las cuales no se incluyó embarazo y lactancia.

Lo anterior con el fin de resolver el recurso de reposición interpuesto por el interesado, el cual se anexa a la presente solicitud.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido en el Acta No. 23 de 2012, numeral 3.3.12., en el sentido de especificar que las contraindicaciones aprobadas para el producto de la referencia en adelante quedaran así:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Nuevas Contraindicaciones: Los anticonceptivos orales combinados no se deben tomar en ninguna de las siguientes condiciones. Si aparece alguna de éstas durante la primera vez que se utilizan anticonceptivos orales, el uso de estos últimos deberá interrumpirse inmediatamente.

- **Trombosis venosa presente o en el historial médico (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar)**
- **Trombosis arterial presente o en el historial médico (ej. accidente cerebrovascular, infarto de miocardio) o condiciones prodrómicas (ej. angina pectoris y ataque isquémico transitorio).**
- **Presencia de un factor de riesgo grave o múltiple para trombosis arterial.**
- **Diabetes mellitus con síntomas vasculares**
- **Hipertensión grave**
- **Predisposición hereditaria o adquirida para trombosis venosa o arterial, como resistencia a APC, deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, hiperhomocisteinemia y anticuerpos-antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipinas, anticoagulantes lúpicos).**
- **Presencia o historial de enfermedad hepática grave mientras que los valores de la función hepática no regresen a lo normal.**
- **Presencia o historial de tumores hepáticos (benignos o malignos).**
- **Cáncer de mama conocido, pasado o sospechoso.**
- **Tumores malignos de influencia de esteroides sexuales conocidos o sospechosos**
- **Sangrado vaginal no diagnosticado**
- **Amenorrea no explicada**
- **Historial de migraña con síntomas neurológicos focales**
- **Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes de tabletas recubiertas Miravelle® o Miravelle® Suave.**

3.4.32. LEVOGASTROL® 25 mg

Expediente : 20069378
Radicado : 2013131347
Fecha : 13/11/2013
Interesado : Faes Farma S.A.

Composición: Cada tableta contiene 25 mg de levosulpirida.

Forma farmacéutica: Tableta

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Indicaciones: Procinético

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. Embarazo. Lactancia. No debe ser administrado a pacientes con historial de epilepsia, estados maniacos y fase maníaca de pacientes con psicosis maníaco depresivas. No debe administrarse cuando la estimulación de la motilidad gastrointestinal esté producida por hemorragia gastrointestinal, obstrucciones mecánicas o perforaciones. Pacientes con feocromocitoma. Pacientes con mastopatía maligna. Advertencias: se debe evitar el consumo de alcohol simultáneamente con este fármaco. Se debe tener especial precaución en caso de administrar junto con fármacos que interfieran con el sistema dopaminérgico. Se debe evitar conducir vehículos o utilizar maquinaria que requieran una especial atención.

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 conceptuar sobre:

1. Contraindicaciones y advertencias:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. Embarazo. Lactancia. No debe ser administrado a pacientes con historial de epilepsia, estados maniacos y fase maníaca de pacientes con psicosis maníaco depresivas. No debe administrarse cuando la estimulación de la motilidad gastrointestinal esté producida por hemorragia gastrointestinal, obstrucciones mecánicas o perforaciones. Pacientes con feocromocitoma. Pacientes con mastopatía maligna. Advertencias: Se debe evitar el consumo de alcohol simultáneamente con este fármaco. Se debe tener especial precaución en caso de administrar junto con fármacos que interfieran con el sistema dopaminérgico. Se debe evitar conducir vehículos o utilizar maquinaria que requieran una especial atención.

2. Prospecto: Información para el usuario, de fecha Septiembre 2011; allegado por el interesado mediante escrito radicado bajo el número de la referencia.

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

- **Contraindicaciones y Advertencias**
- **Información para el usuario, de fecha Septiembre 2011**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. Embarazo. Lactancia. No debe ser administrado a pacientes con historial de epilepsia, estados maniacos y fase maníaca de pacientes con psicosis maníaco depresivas. No debe administrarse cuando la estimulación de la motilidad gastrointestinal esté producida por hemorragia gastrointestinal, obstrucciones mecánicas o perforaciones. Pacientes con feocromocitoma. Pacientes con mastopatía maligna.

Advertencias:

Se debe evitar el consumo de alcohol simultáneamente con este fármaco. Se debe tener especial precaución en caso de administrar junto con fármacos que interfieran con el sistema dopaminérgico. Se debe evitar conducir vehículos o utilizar maquinaria que requieran una especial atención.

3.4.33. DIOVAN® HCT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DIOVAN® HCT 160 mg/12,5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DIOVAN® HCT 160/25
DIOVAN® HCT 320/12.5 mg
DIOVAN® HCT 320 / 25 mg

Expediente : 226609/19910346/19931043/19980966 /20002485
Radicado : 2013102464
Fecha : 2014/07/22
Interesado : Novartis Pharma Stein A.G. Pharmaceutical Operations Scheweiz

Composición:

Cada tableta recubierta contiene valsartan 80 mg, hidroclorotiazida 12,5 mg
Cada tableta contiene valsartan 160 mg, hidroclorotiazida (micronizada) 12,5 mg
Cada tableta contiene valsartan 160 mg, hidroclorotiazida (micronizada) 25 mg
Cada tableta recubierta contiene valsartan 320 mg, hidroclorotiazida 12,5 mg
Cada tableta recubierta contiene valsartan 320 mg, hidroclorotiazida 25 mg

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Indicaciones: Tratamiento de la hipertensión en los pacientes cuya presión arterial no logra controlarse adecuadamente con monoterapia. Esta combinación de dosis fija debe emplearse como terapia de segunda línea

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al valsartán, la hidroclorotiazida, otras sulfonamidas o a cualquiera de los excipientes de diovan HCT. Embarazo. Insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar y colestasis. Anuria, insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30mL /min.) Hipopotasemia refractaria, hiponatremia, hipercalcemia e hiperuricemia sintomática.

En pacientes con diabetes tipo 2, está contraindicada la coadministración de bloqueadores de los receptores de angiotensina (BRA) -incluido el valsartán- o de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), con el aliskireno (véase el apartado interacciones - doble bloqueo del sistema de renina-angiotensina (SRA))

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 conceptuar sobre las nuevas interacciones solicitadas por el interesado y la declaración sucinta versión documento de referencia 2013-PSB/GLC-0619-S de 10 de Julio de 2013 e Inserto / prospecto internacional documento de referencia 2013-PSB/GLC-0619-S de 10 de Julio de 2013 allegados por el interesado mediante radicado de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para los productos de la referencia, así:

- **Modificación de interacciones**
- **Declaración sucinta versión documento de referencia 2013-PSB/GLC-0619-S de 10 de Julio de 2013**
- **Inserto / prospecto internacional documento de referencia 2013-PSB/GLC-0619-S de 10 de Julio de 2013**

Nuevas Interacciones:

Valsartán e hidroclorotiazida

Los dos componentes de Co-Diovan (valsartán e hidroclorotiazida) podrían dar lugar a las siguientes interacciones farmacológicas:

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Litio:

Se han modificado elevaciones reversibles de las concentraciones séricas de litio y toxicidad por litio tras la coadministración con inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o tiazidas. Dado que los diuréticos tiazidicos disminuyen la depuración renal del litio, se supone que Co-Diovan podría aumentar la toxicidad por litio. En consecuencia, en caso de coadministración se recomienda una estricta supervisión de las concentraciones séricas de litio.

Valsartán:

El valsartán, uno de los componentes de Co-Diovan, podría provocar las siguientes interacciones farmacológicas:

Doble bloqueo del sistema de renina-angiotensina (SRA) con BRA, IECA o aliskireno: con respecto a una monoterapia, la coadministración de BRA-incluido el valsartán- con otros fármacos que actúan en el SRA se asocia con un aumento de la incidencia de hipotensión, hiperpotasemia y alteraciones de la función renal. Se recomienda vigilar la tensión arterial, la función renal y el equilibrio electrolítico en los pacientes que reciben Co-Diovan junto con otros fármacos que actúan en el SAR.

En pacientes con difusión renal grave (FG<30ml/min) debe evitarse la coadministración de BRA-incluido del valsartán- o de IECA con el Aliskireno.

En pacientes con diabetes tipo 2, está contraindicada la coadministración de BRA-incluido valsartán- o de IECA con el Aliskireno.

Potasio: El uso concomitante de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sucedáneos de sal a base potasio u otros fármacos que alteran las concentraciones de potasio (heparina, etc.) requieren medidas de precaución, así como un control frecuente de las concentraciones de potasio.

Antinflamatorios no esteroides (AINE), incluido los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (inhibidores de la COX-2):

La coadministración de antagonistas de la angiotensina II con AINE puede atenuar el efecto antihipertensivo. Por otra parte, en los ancianos con hipovolemia (incluyendo los tratados con diuréticos) o con función renal

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

comprometida, la coadministración de antagonistas de la angiotensina II con AINE puede elevar el riesgo de deterioro de la función renal. Por lo tanto, se recomienda supervisar la función renal al iniciar o modificar el tratamiento en los pacientes que están recibiendo valsartán y AINE de manera concomitante.

Transportadores: Los resultados de un estudio *in vitro* con tejido hepático humano indican que el valsartán es un sustrato del transportador hepático de captación OATPB y del transportados hepático de expulsión MRP2. La coadministración de inhibidores del transportador de captación (rifampicina, ciclosporina) o del transportador de expulsión (ritonavir) puede elevar la exposición sistémica del valsartán.

Durante la monoterapia con el valsartán, no se han descubierto interacciones de importancia clínica con los siguientes compuestos: cimetidina, warfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipino y glibenclamida.

Hidroclorotiazida:

El componente tiazídico de Co-Diovan puede dar lugar a las siguientes interacciones farmacológicas:

Otros antihipertensivos: Las tiazidas potencian el efecto de otros antihipertensivos (p.ej. guanetidina, metildopa, betabloqueantes, vasodilatadores, bloqueadores de los canales de calcio, inhibidores de la ECA, bloqueadores de los receptores de angiotensina e inhibidores directos de la renina).

Relajantes del músculo esquelético: Las tiazidas, lo cual incluye a la hidroclorotiazida, potencian la acción de los relajantes del músculo esquelético como los derivados del curare.

Medicamentos que afectan las concentraciones séricas de potasio: El efecto hipopotasémico de los diuréticos pueden aumentar con la coadministración de diuréticos caliuréticos, corticoides, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G, derivados de ácido salicílico o antiarrítmicos).

Medicamentos que afectan las concentraciones séricas de sodio: El efecto hiponatrémico de los diuréticos puede aumentar con la coadministración de antidepresivos, antipsicóticos, antiepilépticos, etc. Se recomienda precaución con la administración prolongada de estos fármacos

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Antidiabéticos: Las tiazidas pueden alterar la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario ajustar la dosis de insulina y de los antidiabéticos orales.

Glucósidos digitálicos: La hipopotasemia o hipomagnesemia inducidas por la tiazida pueden propiciar el inicio de arritmias de origen digitálico.

AINE e inhibidores selectivos de la Cox-2: La coadministración de AINE (p.ej. derivados de ácido salicílico, indometacina) puede atenuar el efecto diurético y antihipertensivo de la tiazida contenida en Co-Diovan. La hipovolemia concurrente puede conducir a insuficiencia renal aguda.

Alopurinol: La coadministración de diuréticos tiazídicos (incluida la hidroclorotiazida) puede elevar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad al alopurinol.

Amantadina: La coadministración de diuréticos tiazídicos (incluida la hidroclorotiazida) puede elevar el riesgo de efectos adversos debidos a la amantadina.

Antineoplástico: (p.ej. ciclofosfamida, metotrexato): La coadministración de diuréticos tiazidicos pueden reducir excreción de los citotóxicos y potenciar sus efectos mielodepresores.

Anticolinérgicos: Los anticolinérgicos (p.ej. atropina, biperideno) pueden aumentar la biodisponibilidad de los diuréticos tiazidicos, aparentemente por una disminución de la motilidad gastrointestinal y de la velocidad de vacio gástrico. Al contrario, los fármacos procinéticos como la cisaprida pueden reducir la biodisponibilidad de los diuréticos tiazidicos.

Resina de intercambio iónico: La colestiramida o el colestipol reducen la absorción de los diuréticos tiazidicos, incluida la hidroclorotiazida; sin embargo, al escalonar la administración de la hidroclorotiazida y de la resina de manera que la primera se administre al menos 4 horas antes o de 4 a 6 horas después de las resinas minimizara esta interacción.

Vitamina D: La administración de diuréticos tiazidicos, incluida la hidroclorotiazida, con vitamina D o sales de calcio pueden potenciar el aumento del calcio sérico.

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Ciclosporina: La coadministración de ciclosporina puede elevar el riesgo de hiperuricemia y de complicaciones gotosas.

Sales de calcio: La coadministración de diuréticos tiazidicos puede conducir a hipercalcemia por el aumento en la reabsorción tubular de calcio.

Diazóxido: Los diuréticos tiazidicos pueden potenciar al efecto hiperglucemiante del diazóxido.

Metildopa: En la literatura científica se describen casos de anemia hemotilica debido a la coadministración de hidroclorotiazida y metildopa.

Alcohol, barbitúricos o narcóticos: La coadministración de diuréticos tiazidicos con alcohol, barbitúricos o narcóticos pueden potenciar la hipotensión ortostática.

Aminas presoras: La hidroclorotiazida puede atenuar la respuesta a aminas presoras como la noradrenalina. La importancia clínica de este efecto es dudosa e insuficiente para prohibir su uso.

3.4.34. FENYLDOL® 100 µg/h
FENYLDOL® 75 µg/h
FENYLDOL® 50 µg/h
FENYLDOL® 25 µg/h

Expediente : 20048040
Radicado : 2013095308
Fecha : 2014/06/19
Interesado : Humax Pharmaceutical S.A.

Composición:

100 µg/h; 75 µg/h; 50 µg/h; 25 µg/h de fentanilo

Forma farmacéutica: Parche transdérmico

Indicaciones: Tratamiento del dolor crónico o intratable, que no puede ser manejado con antiinflamatorios no esteroides o analgésicos no opiáceos y que se precisa analgesia con opiacéos.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Contraindicaciones y advertencias: Pacientes con depresión respiratoria, Íleo paralítico, Hipersensibilidad conocida al fentanilo o a los adhesivos del parche, Dolor agudo post-operatorio, Dolor leve o intermitente que responda a terapia no opiácea, Pacientes que han recibido las dos semanas anteriores inhibidores de la MAO.

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 conceptuar sobre la respuesta a auto No. 2014002661 generado por concepto emitido mediante Acta No. 47 de 2013, numeral 3.4.14., allegada por el interesado mediante escrito radicado bajo el número de la referencia.

El interesado aclara que con la solicitud de modificación del inserto se pretende lo siguiente:

En Acta No. 26 de 2013, numeral 3.12.10 se modifican las contraindicaciones, precauciones y advertencias del inserto del producto Fenyldol (Fentanilo parche transdermico) el cual se había aprobado en el Acta No. 67 de 2012, numeral 3.2.15., por lo tanto se radica el trámite de modificación de inserto para la aprobación de las nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias aprobadas por la comisión revisora de acuerdo a lo anterior se cancela la tarifa 4001-9.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda aaprobar el inserto Versión 02V Agosto de 2013, para los productos de la referencia.

3.4.35. CARBAMAZEPINA 400 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 45479
Radicado : 2014069999
Fecha : 2014/07/1
Interesado : Genfar S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene carbamazepina usp/bp 400 mg

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700
Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

Indicaciones: Anticonvulsionante, enfermedad maniaco depresiva, neuralgia del trigemino

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad conocida a la carbamazepina, a fármacos estructuralmente relacionados con ésta (como los antidepresivos tricíclicos) o a cualquier otro componente de la formulación.
- Pacientes con bloqueo auriculoventricular.
- Pacientes con antecedentes de depresión de la médula ósea.
- Pacientes con antecedentes de porfirias hepáticas (p. Ej.: porfiria intermitente aguda, porfiria mixta, porfiria cutánea tardía).
- La utilización de carbamazepina con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) está contraindicada

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 conceptuar sobre los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Actualización de contraindicaciones, advertencias y precauciones, de acuerdo el concepto emitido mediante Acta No. 42 de 2013, numeral 3.4.16 segunda parte

- Inserto versión 001 de 03.06.2014 revisión 03 de mayo de 2014, el cual se encuentra ajustado a lo dispuesto en el Acta No. 42 de 2013, numeral 3.4.16 segunda parte para un producto con el mismo principio activo en la misma concentración y forma farmacéutica.

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

- Actualización de Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones
- Inserto versión 001 de 03.06.2014 revisión 03 de mayo de 2014

Nuevas Contraindicaciones:

- **Hipersensibilidad conocida a la carbamazepina, a fármacos estructuralmente relacionados con ésta (como los antidepresivos tricíclicos) o a cualquier otro componente de la formulación.**

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

- **Pacientes con bloqueo auriculoventricular.**
- **Pacientes con antecedentes de depresión de la médula ósea.**
- **Pacientes con antecedentes de porfirias hepáticas (p. ej.: porfiria intermitente aguda, porfiria mixta, porfiria cutánea tardía).**
- **La utilización de carbamazepina con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) está contraindicada**

Advertencias y Precauciones:
Carbamazepina debe administrarse únicamente bajo supervisión médica. En los individuos con antecedentes de alteraciones cardíacas, hepáticas o renales, reacciones hematológicas adversas a otros medicamentos o interrupción del tratamiento con carbamazepina, sólo se prescribirá carbamazepina tras una estimación crítica de los riesgos y beneficios esperados, y ello bajo estrecha vigilancia médica.

Efectos hematológicos:
Carbamazepina se ha asociado con agranulocitosis y anemia aplásica; no obstante, es difícil obtener una estimación válida del riesgo vinculado a carbamazepina, pues la incidencia de estas afecciones es muy baja. El riesgo global en la población general no tratada se ha estimado en 4,7 personas por millón por año, en el caso de la agranulocitosis, y de 2,0 personas por millón por año, en el caso de la anemia aplásica.

Durante el uso de carbamazepina se observa ocasional o asiduamente una reducción pasajera o constante de las cifras trombocíticas o leucocíticas. Sin embargo, en la mayoría de los casos tales efectos han demostrado ser transitorios y es poco probable que señalen el comienzo de una anemia aplásica o de una agranulocitosis. No obstante, antes del tratamiento y periódicamente durante el mismo se recomienda efectuar hemogramas completos, con inclusión del recuento de trombocitos (y quizás de los reticulocitos y del hierro sérico).

Si las cifras de trombocitos o leucocitos son definitivamente bajas o disminuyen durante el tratamiento, se ha de observar de cerca tanto al paciente como los hemogramas completos. Si apareciesen signos de depresión medular manifiesta, se interrumpirá el tratamiento con carbamazepina.

Se debe procurar que el paciente conozca los signos y síntomas tóxicos preliminares de un posible trastorno hemático, así como los síntomas de reacciones dérmicas o hepáticas. Se le aconsejará asimismo que avise a su médico de inmediato si llegan a producirse reacciones como fiebre, dolor de

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

garganta, exantema, úlceras bucales, fácil aparición de equimosis, hemorragias petequiales o purpúricas.

Reacciones dermatológicas graves:
Muy rara vez se han descrito reacciones dermatológicas graves con el uso de carbamazepina, como la necrólisis epidérmica tóxica (NET, también conocida como «síndrome de Lyell») y el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ). Los pacientes con reacciones dermatológicas graves pueden necesitar hospitalización, ya que estas afecciones son potencialmente mortales. La mayoría de los casos de SSJ/NET se manifiestan en los primeros meses de tratamiento con carbamazepina. Se estima que estas reacciones ocurren en 1–6 de cada 10 000 nuevos usuarios en países con poblaciones de raza principalmente blanca. Si aparecen signos y síntomas indicativos de reacciones cutáneas graves (como el SSJ o el síndrome de Lyell/NET), se debe suspender de inmediato el tratamiento con carbamazepina.

Farmacogenómica:
Se tienen cada vez más indicios de que diferentes alelos codificantes del Antígeno Leucocitario Humano (HLA) guardan relación con las reacciones adversas que, a través del sistema inmunitario, pueden afectar a los pacientes propensos.

Asociación con el alelo B*1502 del HLA:
Estudios retrospectivos efectuados en pacientes de ascendencia china Han o de origen tailandés revelaron que existe una estrecha correlación entre las reacciones cutáneas (SSJ/NET) que se asocian al uso de la carbamazepina y la presencia del alelo B*1502. La frecuencia del alelo B*1502 oscila entre el 2 y el 12% en poblaciones de ascendencia china Han y es aproximadamente igual al 8% en poblaciones tailandesas. Los mayores porcentajes de SSJ (con frecuencia «rara» en vez de «muy rara») se han registrado en algunos países de Asia (como Taiwán, Malasia y Filipinas), donde el alelo B*1502 es mayoritario en la población (superior al 15% en las Filipinas y algunas poblaciones malasias). Se han registrado frecuencias alélicas de hasta el 2 y el 6% en Corea e India, respectivamente. La frecuencia del alelo B*1502 es insignificante en personas de ascendencia europea, diversas poblaciones africanas, pueblos indígenas del continente americano, poblaciones de origen hispano y en los nipones (inferior al 1%).

Las frecuencias alélicas enumeradas aquí representan el porcentaje de cromosomas que contienen el alelo de interés en la población especificada, lo

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

cual significa que el porcentaje de pacientes que llevan una copia del alelo en al menos uno de sus dos cromosomas (es decir, la «frecuencia de portadores») es casi el doble de la frecuencia alélica. Por lo tanto, el porcentaje de pacientes que pueden correr riesgo es aproximadamente el doble de la frecuencia alélica.

En los pacientes con ancestros pertenecientes a poblaciones genéticamente propensas se debe analizar la presencia del alelo B*1502 antes de iniciar un tratamiento con carbamazepina. Carbamazepina no debe administrarse a pacientes cuya prueba de detección de B*1502 ha dado resultados positivos, salvo si los beneficios justifican claramente los riesgos. El alelo B*1502 puede constituir un factor de riesgo de desarrollo de SSJ/NET en pacientes chinos que toman otros antiepilépticos asociados a SSJ/NET. Así pues, en los pacientes portadores de B*1502, hay que considerar la posibilidad de evitar el uso de otros fármacos asociados a SSJ/NET si existen tratamientos alternativos igualmente aceptables. El cribado genético generalmente no se recomienda en los pacientes pertenecientes a poblaciones con baja prevalencia de B*1502. Tampoco se recomienda en las personas que ya utilizan carbamazepina, pues el riesgo de SSJ/NET se limita principalmente a los primeros meses de terapia, con independencia del estado de B*1502.

La identificación de los sujetos portadores del alelo B*1502 y la evitación del tratamiento con carbamazepina en dichos sujetos ha permitido reducir la incidencia de SSJ/NET inducido por la carbamazepina.

Asociación con el alelo A*3101 del HLA:
El alelo A*3101 puede constituir un factor de riesgo de desarrollo de reacciones cutáneas adversas tales como el SSJ, la NET, el exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), la pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) y el exantema maculopapuloso. Estudios pangenómicos retrospectivos realizados en poblaciones japonesas o del norte europeo revelaron la existencia de una asociación entre las reacciones cutáneas graves (SSJ, NET, DRESS, PEGA y exantema maculopapuloso) que se asocian al uso de la carbamazepina y la presencia del alelo A*3101 en tales pacientes.

La frecuencia de este alelo varía sobremanera entre poblaciones étnicas: oscila entre el 2 y el 5% en las poblaciones europeas, es aproximadamente igual al 10% en la población nipona y es inferior al 5% en la mayoría de las poblaciones australianas, asiáticas, africanas y norteamericanas, pero a veces puede ser del 5–12%. Se ha estimado una prevalencia superior al 15% en algunas etnias de América del Sur (Argentina y Brasil), América del Norte (Navajo y Sioux de EE.UU.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

y Seri de Sonora, México) e India meridional (Tamil Nadu), y de entre el 10 y el 15% en otras etnias nativas de las mismas regiones.

Las frecuencias alélicas enumeradas aquí representan el porcentaje de cromosomas que contienen el alelo de interés en la población especificada, lo cual significa que el porcentaje de pacientes que llevan una copia del alelo en al menos uno de sus dos cromosomas (es decir, la «frecuencia de portadores») es casi el doble de la frecuencia alélica. Por lo tanto, el porcentaje de pacientes que pueden correr riesgo es aproximadamente el doble de la frecuencia alélica.

En los pacientes con ancestros pertenecientes a poblaciones genéticamente propensas (p. ej., pacientes de poblaciones japonesas o de raza blanca, pacientes de poblaciones indígenas del continente americano, poblaciones de origen hispano, personas de la India meridional y personas de ascendencia árabe) se debe analizar la presencia del alelo B*1502 antes de iniciar un tratamiento con carbamazepina. Carbamazepina no debe administrarse a pacientes cuya prueba de detección del A*3101 ha dado resultados positivos, salvo si los beneficios justifican claramente los riesgos. El cribado genético generalmente no se recomienda en las personas que ya utilizan carbamazepina, pues el riesgo de SSJ/NET, PEGA, DRESS y exantema maculopapuloso se limita principalmente a los primeros meses de terapia, con independencia del estado de A*3101.

Limitación del cribado genético
Los resultados del cribado genético nunca deben sustituir la vigilancia clínica adecuada y el tratamiento adecuado del paciente. Muchos pacientes asiáticos portadores del B*1502 que reciban carbamazepina no padecerán SSJ/NET, y los pacientes que carecen de este alelo (cualquiera sea su etnia) no están exentos de padecer SSJ/NET. Asimismo, muchos pacientes portadores del alelo A*3101 que reciben carbamazepina no padecerán SSJ, NET, DRESS, PEGA ni exantemas maculopapulosos y los que no lo portan (cualquiera sea su etnia) tampoco están exentos de padecer esas reacciones cutáneas graves. No se ha estudiado la función de otros factores posibles –como, la dosis de antiepiléptico, el cumplimiento del tratamiento, la comedicación, las enfermedades concurrentes y el nivel de monitorización dermatológica– en el desarrollo de estas reacciones cutáneas graves o la morbilidad que de ellas resulta.

Indicaciones para el personal sanitario
Si fuera necesario realizar una prueba para detectar la presencia del alelo B*1502, se recomienda el genotipado de gran resolución. La prueba es positiva si se detectan uno o dos alelos B*1502 y es negativa si no se detecta ninguno. También

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

se recomienda el genotipado de gran resolución para detectar la presencia del alelo A*3101. La prueba es positiva si se detectan uno o dos alelos A*3101 y es negativa si no se detecta ninguno.

Otras reacciones dermatológicas
También se han descrito reacciones cutáneas leves, como el exantema maculopapuloso o maculoso aislado, que por lo general son pasajeras, no peligrosas y desaparecen en un par de días o semanas, ya sea durante el tratamiento o al disminuir la posología. No obstante, como puede resultar difícil diferenciar los primeros signos de una reacción cutánea más grave de las reacciones pasajeras leves, se ha de vigilar al paciente de cerca y considerar la posibilidad de retirar de inmediato el medicamento si una reacción se agrava durante el uso continuo.
El alelo A*3101 se asocia a reacciones cutáneas menos graves a la carbamazepina y puede ser predictivo del riesgo de tales reacciones, como el síndrome de hipersensibilidad a los anticonvulsivos o el exantema no grave (la erupción maculopapulosa). No obstante, no se ha visto que el alelo B*1502 sea predictivo del riesgo de tales reacciones.

Hipersensibilidad
Carbamazepina puede desencadenar reacciones de hipersensibilidad, como el exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), un trastorno de hipersensibilidad multiorgánica retardada con fiebre, exantema, vasculitis, linfadenopatía, seudolinfoma, artralgia, leucocitopenia, eosinofilia, hepatoesplenomegalia, anomalías en las pruebas de la función hepática y síndrome de conductillos biliares evanescentes (destrucción y desaparición de los conductillos biliares intrahepáticos), que pueden manifestarse en combinaciones diversas. También pueden afectarse otros órganos (p. ej., pulmones, riñones, páncreas, miocardio, colon); véase el apartado reacciones adversas.

El alelo A*3101 se asocia a la manifestación de un síndrome de hipersensibilidad, como el exantema maculopapuloso.
Se informará a los pacientes que hayan experimentado reacciones de hipersensibilidad a la carbamazepina que un 25 o 30% de ellos puede experimentar reacciones de hipersensibilidad con la oxcarbazepina (Trileptal®).
Puede darse el caso de hipersensibilidad cruzada entre la carbamazepina y la fenitoína.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

En general, ante cualquier signo o síntoma indicativo de una reacción de hipersensibilidad se debe suspender de inmediato la administración de carbamazepina.

Convulsiones
Se usará carbamazepina con cautela en los pacientes con convulsiones mixtas, lo cual incluye las ausencias, tanto típicas como atípicas. En dichas situaciones, carbamazepina puede exacerbar las convulsiones. Si éstas se agravan, se interrumpirá la administración de carbamazepina.

Puede aumentar la frecuencia de convulsiones al sustituir las formas farmacéuticas orales por los supositorios.

Función hepática
Se deben realizar controles iniciales y periódicos de la función hepática durante el tratamiento con carbamazepina, especialmente en los pacientes con antecedentes de enfermedad hepática y en los pacientes de edad avanzada. carbamazepina debe retirarse de inmediato en caso de disfunción hepática agravada y de hepatopatía activa.

Función renal
Se recomienda realizar análisis iniciales y periódicos de orina y del nitrógeno ureico sanguíneo.

Hiponatremia
La carbamazepina puede producir hiponatremia. En los pacientes con trastornos renales preexistentes asociados con bajas concentraciones de sodio o que reciben un tratamiento simultáneo con fármacos hiponatremiantes (p.ej., diuréticos, fármacos asociados a una inadecuada secreción de la alcohol–deshidrogenasa o ADH), se deben valorar las concentraciones plasmáticas de sodio antes de comenzar el tratamiento. De allí en más, se debe volver a determinar las concentraciones plasmáticas de sodio al cabo de unas dos semanas de tratamiento y, luego, una vez por mes durante los primeros tres meses de terapia o según la necesidad clínica. Estos factores de riesgo pueden ser especialmente importantes en los ancianos. Si se observa hiponatremia, la restricción del consumo de agua es una importante medida compensatoria (en caso de estar clínicamente indicada).

Hipotiroidismo

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

La carbamazepina puede reducir las concentraciones séricas de hormonas tiroideas a través de una inducción enzimática que requiere un aumento de la dosis del tratamiento de reemplazo tiroideo en los pacientes con hipotiroidismo. Por consiguiente, se aconseja la vigilancia de la función tiroidea para adaptar la posología del tratamiento de reemplazo tiroideo.

Efectos anticolinérgicos
Carbamazepina tiene una actividad anticolinérgica leve. Los pacientes con elevada presión intraocular y retención urinaria deben ser objeto de una estrecha observación durante el tratamiento.

Efectos psiquiátricos
Deberá preverse la posibilidad de que tenga lugar la activación de una psicosis latente, así como la aparición de confusión o agitación en los individuos de edad avanzada.

Ideas de suicidio y conductas suicidas
Se han descrito ideas de suicidio y conductas suicidas en pacientes tratados con antiepilépticos en diversas indicaciones. Un metanálisis de ensayos de antiepilépticos, aleatorizados y comparativos con placebo, reveló un ligero mayor riesgo de ideas y conductas suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo. Por consiguiente, hay que monitorizar a los pacientes por si presentan signos de ideas y conductas suicidas y considerar la posibilidad de administrarles un tratamiento adecuado. Si aparecen tales muestras, se debe aconsejar a los pacientes (y a los cuidadores de los mismos) que pidan asesoramiento médico.

Efectos endocrinológicos
Se han descrito casos de metrorragia intermenstrual en mujeres que tomaban carbamazepina mientras utilizaban anticonceptivos hormonales. Carbamazepina puede menoscabar la eficacia de los anticonceptivos hormonales y se ha de aconsejar a las mujeres en edad de procrear que piensen en otros métodos para evitar el embarazo cuando utilicen carbamazepina.

Vigilancia de las concentraciones plasmáticas
Aunque existe poca correlación entre la dosificación y las concentraciones plasmáticas de la carbamazepina, así como entre las concentraciones plasmáticas y la tolerabilidad o eficacia clínica, podría ser útil supervisar las concentraciones plasmáticas en las situaciones siguientes: aumento pronunciado de la frecuencia de convulsiones epilépticas/verificación del cumplimiento terapéutico del paciente; durante el embarazo; cuando se trate a niños o

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

adolescentes; si se sospechan trastornos de la absorción; si se sospecha toxicidad cuando se esté usando más de un medicamento.

Efectos de la reducción de la dosis y de la retirada del medicamento
La retirada brusca de carbamazepina puede precipitar la aparición de convulsiones, de modo que la carbamazepina debe retirarse gradualmente por espacio de 6 meses. Si el tratamiento del paciente epiléptico con carbamazepina debe retirarse de inmediato, el cambio por el nuevo compuesto antiepiléptico se hará bajo la protección de un fármaco adecuado.

Siendo las 16:00 del día 11 de septiembre de 2014, se da por terminada la sesión ordinaria – presencial y se firma por los que en ella intervinieron:

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

OLGA CLEMENCIA BURITICÁ A.
Miembro SEMPB Comisión Revisora

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

LUCÍA DEL ROSARIO ARTEAGA DE GARCÍA PABÓN
Miembro SEMPB Comisión Revisora

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL GUTIERREZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

MAYRA ALEJANDRA GÓMEZ LEAL
Secretaria Ejecutiva SEMPB Comisión Revisora

Revisó: ALVARO MUÑOZ ESCOBAR,
Secretario Técnico de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
F73-PM01-RS V2 30/04/2014

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 68D N.° 17-11/21
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1
SC 7341 - 1
CO-SC-7341-1