

Contenido	
ACTA No. 13 DE 2024	3
ORDEN DEL DÍA	3
1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM	3
3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS	4
3.1.3 Producto Nuevo	4
3.1.3.1 GLIPTANEX® 100 mg	4
3.1.3.2 GLIPTANEX® 50 mg	14
3.1.4 Evaluación farmacológica de nueva asociación	15
3.1.4.1 AKEEGA® 100 MG/500 MG TABLETAS RECUBIERTAS	15
3.1.4.2 AKEEGA® 50 MG/500 MG TABLETAS RECUBIERTAS	17
3.1.6 Evaluación farmacológica de nueva concentración	19
3.1.6.1 ALISINORN PLUS® 10MG/5MG	19
ALISINORN PLUS® 20MG/5MG	19
3.1.9 Modificación de dosificación y posología	20
3.1.9.1 PANOTIL® β	20
3.1.9.2 PROVALNOVA®	21
3.1.9.3 PREGALEX® COMPRIMIDOS 75 MG	39
PREGALEX® COMPRIMIDOS 150 MG	39
3.1.9.4 REVLIMID® 5 MG CAPSULAS	56
REVLIMID® 10 MG CAPSULAS	56
REVLIMID® 15 MG CAPSULAS	56
REVLIMID® 25 MG CAPSULAS	56
3.1.9.5 KLARICID® TABLETAS 500 MG	91
KLARICID® UD	91
3.1.9.6 HYDREA CAPSULAS 500 mg	94
3.1.13 Unificaciones	103
3.1.13.1 PREDNISOLONA ACETATO + FENILEFRINA CLORHIDRATO	103
3.1.13.2 PANTOPRAZOL	108
3.1.13.3 BLEOMICINA	118
3.1.13.4 AMINOÁCIDOS (10% P/V) INYECCIÓN (SOLUCIÓN DE AMINOÁCIDOS PEDIÁTRICOS)	132
3.1.13.5 OXALIPLATINO 5 MG/ML	135
3.1.13.6 PENCICLOVIR	150
3.1.13.7 FINASTERIDA	153
3.1.13.8 FLUCONAZOL + SECNIDAZOL	160
3.1.13.9 ACETAMINOFÉN 250 MG + NAPROXENO 220 MG + CAFEÍNA 65 MG	163
3.1.13.10 GUAYACOLATO DE GLICERILO (GUAIFENESINA) + DEXTROMETORFANO BROMHIDRATO	179
3.1.13.11 TRIMEBUTINA MALEATO + SIMETICONA	184
3.1.13.12 MELOXICAM	186
3.1.13.13 GABAPENTINA	198
3.1.13.14 DARUNAVIR	209
3.1.13.15 FEXOFENADINA CLORHIDRATO 30 mg/5 mL + FENILEFRINA CLORHIDRATO 15 mg/5 mL	251

3.1.13.16	LOSARTAN POTÁSICO	257
3.1.13.17	MIRTAZAPINA	269
3.3	CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS	282
3.3.1	NATUR C® 5G/50ML SOLUCIÓN INYECTABLE	282
3.3.2	TOPIRAMATO	283
3.4	ACLARACIONES	286
3.4.1	BISACODILO 5 MG	286
3.4.2	ULTRAVIST® 300	286
3.4.3	ULTRAVIST® 370	292
3.4.4	JARDIANCE DUO® 12.5 MG / 850MG	298
	JARDIANCE DUO® 12.5 MG / 1000 MG	298

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS

ACTA No. 13 DE 2024

SESIÓN ORDINARIA 09, 10 Y 11 DE OCTUBRE DE 2024

ORDEN DEL DÍA

- 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**
- 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR**
- 3. TEMAS A TRATAR**
 - 3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS**
 - 3.1.3 Producto Nuevo**
 - 3.1.4 Evaluación farmacológica de nueva asociación**
 - 3.1.6 Evaluación farmacológica de nueva concentración**
 - 3.1.9 Modificación de dosificación y posología**
 - 3.1.13 Unificaciones**
 - 3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS**
 - 3.4 ACLARACIONES**

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Siendo las 08:00 horas se inicia la sesión ordinaria de la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, en la sala virtual, previa verificación del quórum:

Dr. Jesualdo Fuentes González
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón
Dr. José Gilberto Orozco Díaz
Dr. José Julián López Gutiérrez
Dra. Jenny Patricia Clavijo Rojas
Dra. Sandra María Montoya Escobar

Secretario:
Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

Acta No. 12 de 2024 SEM

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.3 Producto Nuevo

3.1.3.1 GLIPTANEX® 100 mg

Expediente : 20218382
Radicado : 20211278190 / 20241118387
Fecha : 15/05/2024
Interesado : EXELTIS SAS

Composición: Cada tableta contiene sitagliptina clorhidrato monohidrato equivalente a sitagliptina 100 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Sitagliptina está indicado en pacientes adultos con Diabetes tipo II, para mejorar el control glucémico:

Monoterapia:

- Pacientes en quienes la dieta y el ejercicio por si solos no han logrado un control adecuado y para los que el uso de Metformina no es viable, debido a contraindicaciones o intolerancia.

Duoterapia:

- Metformina para los pacientes en quienes la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento con metformina sola, no brindan un control glucémico adecuado.
- Sulfonilurea para los pacientes en quienes la dieta y el ejercicio, junto con la dosis máxima tolerada de una sulfonilurea sola, no brinden un control glucémico adecuado y cuando la metformina no sea adecuada debido a contraindicaciones o intolerancia.
- Tiazolidinadiona para los pacientes en quienes la dieta y el ejercicio, junto con una Tiazolidinadiona sola, no ofrezcan un control glucémico adecuado y cuando la metformina no sea adecuada debido a contraindicaciones o intolerancia.

Triterapia:

- Sulfonilurea y metformina en los pacientes en quienes la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento dual, no brinden un control glucémico adecuado.
- Tiazolidinadiona y metformina en los pacientes en quienes la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento dual, no proporcionen un control glucémico adecuado.
- Sitagliptina está indicado como terapia adicional a Insulina (con o sin metformina) para los pacientes en quienes la dieta y el ejercicio más una dosis adecuada de insulina, no proporcionen un control glucémico adecuado.

Solicitud: el interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024003440 emitido mediante Acta No. 13 de 2023 SEM numeral 3.1.3.3, para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto versión 1, allegado mediante radicado No. 20241118387

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 13 de 2023, numeral 3.1.3.3., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada tableta contiene sitagliptina clorhidrato monohidrato equivalente a sitagliptina 100 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Sitagliptina está indicado en pacientes adultos con Diabetes tipo II, para mejorar el control glucémico:

Monoterapia:

- Pacientes en quienes la dieta y el ejercicio por si solos no han logrado un control adecuado y para los que el uso de Metformina no es viable, debido a contraindicaciones o intolerancia.

Duoterapia:

- Metformina para los pacientes en quienes la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento con metformina sola, no brindan un control glucémico adecuado.
- Sulfonilurea para los pacientes en quienes la dieta y el ejercicio, junto con la dosis máxima tolerada de una sulfonilurea sola, no brinden un control glucémico adecuado y cuando la metformina no sea adecuada debido a contraindicaciones o intolerancia.
- Tiazolidinadiona para los pacientes en quienes la dieta y el ejercicio, junto con una Tiazolidinadiona sola, no ofrezcan un control glucémico adecuado y cuando la metformina no sea adecuada debido a contraindicaciones o intolerancia.

Triterapia:

- Sulfonilurea y metformina en los pacientes en quienes la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento dual, no brinden un control glucémico adecuado.
- Tiazolidinadiona y metformina en los pacientes en quienes la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento dual, no proporcionen un control glucémico adecuado.

- Sitagliptina está indicado como terapia adicional a Insulina (con o sin metformina) para los pacientes en quienes la dieta y el ejercicio más una dosis adecuada de insulina, no proporcionen un control glucémico adecuado.

Contraindicaciones:

Pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes

Pacientes con diabetes tipo 1

Cetoacidosis diabética

Menores de 18 años, embarazo y lactancia.

Se recomienda ajustar la dosificación en los pacientes con insuficiencia renal moderada o severa y en los pacientes con nefropatía terminal que requieren hemodiálisis.

Precauciones y advertencias:

Generales

No se debe administrar Sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Pancreatitis: Ha habido reportes de pancreatitis aguda en pacientes tomando Sitagliptina, incluyendo pancreatitis fatal y no fatal hemorrágica o necrotizante. Al empezar el tratamiento con este medicamento, se requiere una supervisión cuidadosa de los signos y síntomas de pancreatitis. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda: dolor abdominal severo y persistente. Luego de la discontinuación del tratamiento con Sitagliptina se observó que la pancreatitis se resolvió. Si se sospecha Pancreatitis, deben ser discontinuados Sitagliptina y otros medicamentos potencialmente sospechosos.

Uso en Pacientes con Insuficiencia renal: Sitagliptina es excretado por vía renal. Para alcanzar concentraciones plasmáticas de Sitagliptina similares a aquellas en pacientes con función renal normal, se recomiendan bajas dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa, así como en pacientes con enfermedad renal terminal que necesitan hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Hipoglicemia en combinación con una sulfonilurea o con Insulina: En los ensayos clínicos de Sitagliptina como monoterapia y como parte del tratamiento combinado con agentes no conocidos que causen hipoglicemia (metformina o un agonista de PPAR γ (Tiazolidinadiona)), las tasas de hipoglicemia reportadas con Sitagliptina fueron similares a las observadas en los pacientes que recibieron placebo. Como es típico con otros agentes anti hiperglucemiantes, cuando Sitagliptina fue usado en combinación con una sulfonilurea, o con insulina, la incidencia de hipoglucemia inducida por sulfonilurea o insulina se incrementó. Por lo tanto, para reducir el riesgo de hipoglucemia inducida por una sulfonilurea o insulina, una baja dosis de sulfonilurea o insulina deberá ser considerada.

Reacciones de Hipersensibilidad: Se han presentado reportes post comercialización de reacciones serias de hipersensibilidad en pacientes tratados con Sitagliptina. Estas reacciones incluyen anafilaxis, angioedema y condiciones exfoliativas de la piel incluyendo síndrome de Stevens-Johnson. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente de una población de tamaño incierto, generalmente no es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal al medicamento. El inicio de estas reacciones ocurrió dentro de los 3 primeros meses luego de la iniciación del tratamiento con Sitagliptina, algunos reportes ocurrieron luego de la primera dosis. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad, descontinúe Sitagliptina, evalúe otras causas potenciales del evento y establezca un tratamiento alternativo para la Diabetes.

Penfigoide ampolloso: Se han reportado casos post comercialización de penfigoide ampolloso con el uso de inhibidores DPP-4 que requieren hospitalización. En los casos reportados, comúnmente los pacientes se recuperaron con tratamiento inmunosupresor tópico o sistémico y discontinuación del inhibidor DPP-4. Indicar a los pacientes que reporten el desarrollo de ampollas o erosiones mientras reciben Sitagliptina. Si se sospecha penfigoide ampolloso, Sitagliptina deberá ser discontinuado y se debe considerar la remisión a un dermatólogo para el diagnóstico y tratamiento apropiado.

Embarazo y Lactancia, Efectos sobre la capacidad para conducir y operar máquinas:

Embarazo

No hay datos adecuados sobre el uso de Sitagliptina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción a dosis altas. Se desconoce el riesgo potencial para el ser humano. Ante la falta de datos en humanos, no debe utilizarse Sitagliptina durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si Sitagliptina se excreta en la leche materna humana. Los estudios realizados en animales han mostrado la excreción de Sitagliptina en la leche materna. No debe utilizarse Sitagliptina durante la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y operar máquinas

Sitagliptina tiene influencia nula o insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, al conducir o utilizar máquinas, debe tenerse en cuenta que se han notificado casos de mareos y somnolencia. Además, se debe avisar a los pacientes acerca del riesgo de hipoglucemia cuando se usa Sitagliptina en combinación con una sulfonilurea o con insulina.

Reacciones adversas:

Se han notificado reacciones adversas graves, incluyendo pancreatitis y reacciones de hipersensibilidad. Se ha notificado hipoglucemia en combinación con sulfonilurea (4,7 %-13,8 %) e insulina (9,6 %).

Las reacciones adversas se clasificaron por sistemas y frecuencia en la siguiente tabla, teniendo en cuenta lo siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco

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

Reacción adversa	Frecuencia de la reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Trombocitopenia	Rara
Trastornos del sistema inmunológico	
Reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas	Frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Hipoglucemia	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	
Dolor de cabeza	Frecuente
Mareo	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Enfermedad pulmonar intersticial	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	
Estreñimiento	Poco frecuente
Vómitos	Frecuencia no conocida
Pancreatitis aguda	Frecuencia no conocida
Pancreatitis hemorrágica mortal y no mortal y pancreatitis necrosante	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Prurito	Poco frecuente
Angioedema	Frecuencia no conocida
Erupción cutánea	Frecuencia no conocida
Urticaria	Frecuencia no conocida
Vasculitis cutánea	Frecuencia no conocida
Enfermedades exfoliativas de la piel incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson	Frecuencia no conocida
Penfigoide buloso	Frecuencia no conocida
Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo	
Artralgia	Frecuencia no conocida
Mialgia	Frecuencia no conocida
Dolor de espalda	Frecuencia no conocida
Artropatía	Frecuencia no conocida
Trastornos renales y urinarios	
Función renal alterada	Frecuencia no conocida
Insuficiencia renal aguda	Frecuencia no conocida

Adición de una combinación con una Sulfonilurea: En un estudio de 24 semanas

8

Acta No. 13 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

controlado con placebo de Sitagliptina 100 mg en combinación con Glimepirida o con Glimepirida y metformina (Sitagliptina N=222, placebo, N=219), la reacción adversa reportada relacionada con el medicamento en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con Sitagliptina y más comúnmente que en los pacientes tratados con placebo fue hipoglicemia (Sitagliptina 9.5%, placebo, 0.9%).

Adición de una combinación con Metformina y un Agonista PPAR γ : En un estudio controlado con placebo de Sitagliptina 100 mg en combinación con metformina y rosiglitazona (Sitagliptina N=170; Placebo N=92), las reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas en el punto de tiempo primario (semana 18) en $\geq 1\%$ de pacientes tratados con Sitagliptina y más comúnmente que en pacientes tratados con placebo fueron: dolor de cabeza (Sitagliptina 2.4%; placebo 0.0%), diarrea (1.8%, 1.1%), náusea (1.2%, 1.1%), hipoglicemia (1.2%, 0.0%) y vómito (1.2%, 0.0%).

Hacia la semana 54, las reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas en $\geq 1\%$ de pacientes tratados con Sitagliptina y más comúnmente que en pacientes tratados con placebo fueron: dolor de cabeza (2.4%, 0.0%), hipoglicemia (2.4%, 0.0%), infección del tracto respiratorio superior (1.8%, 0.0%), náusea (1.2%, 1.1%), tos (1.2%, 0.0%), infección fúngica de la piel (1.2%, 0.0%), edema periférico (1.2%, 0.0%) y vómito (1.2%, 0.0%).

Combinación inicial con Metformina: En un estudio factorial de 24 semanas controlado con placebo de terapia inicial con Sitagliptina 100 mg en combinación con Metformina 1000 mg o 2000 mg por día (administrado como Sitagliptina 50mg/metformina 500 mg o 1000 mg dos veces al día), las reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con Sitagliptina más metformina (N=372) y más comúnmente que en pacientes tratados con metformina sola (N=364) fueron: diarrea (Sitagliptina, más metformina, 3.5%; metformina, 3.3%), dispepsia (1.3%; 1.1%), flatulencia (1.3%; 0.5%), vómito (1.1%; 0.3%), y dolor de cabeza (1.3%; 1.1%). La incidencia de hipoglicemia fue 1.1% en pacientes a los que se les administró Sitagliptina en combinación con metformina y 0.5% en pacientes a los que se les administró metformina sola.

Combinación inicial con un agonista de PPAR γ : En un estudio de 24 semanas de terapia inicial con Sitagliptina 100 mg/día en combinación con pioglitazona 30 mg/día, la única reacción adversa relacionada con el medicamento reportada en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con Sitagliptina y pioglitazona (N=261) y más común que en pacientes tratados con pioglitazona sola (N=259) fue disminución de glucosa en sangre (asintomática) (Sitagliptina con pioglitazona, 1.1%; pioglitazona, 0.0%). La incidencia Sitagliptina en combinación con pioglitazona y 0.8% en pacientes en pioglitazona sola.

Adición de combinación con Insulina: en un estudio de 24 semanas controlado con placebo de Sitagliptina 100 mg en combinación con insulina (con o sin metformina), las reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con Sitagliptina (N=322) y más comúnmente que en pacientes tratados con placebo (N=319) fueron: hipoglicemia (Sitagliptina 9.6%; placebo, 5.3%), influenza (1.2%, 0.3%), y dolor de cabeza (1.2%, 0.0%).

Pancreatitis: En un análisis de un pool de 19 estudios clínicos doble ciego que incluyó

datos de 10,246 pacientes aleatorizados para recibir Sitagliptina 100 mg/día (N=5429) o el correspondiente control (activo o placebo) (N=4817), la incidencia de eventos de pancreatitis aguda no adjudicados fue 0.1 por cada 100 pacientes-años en cada grupo (4 pacientes con un evento en 4708 pacientes-años para Sitagliptina) y 4 pacientes con un evento en 3942 pacientes-años para control). Ver también Estudio de Seguridad Cardiovascular.

No fueron observados cambios clínicamente significativos en los signos vitales o en ECG (incluyendo intervalo QTc) en pacientes tratados con Sitagliptina

Estudio de seguridad Cardiovascular TECOS

El estudio TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) incluyó 7.332 pacientes tratados con Sitagliptina 100 mg al día (o 50 mg al día si la línea base estimada de tasa de filtración glomerular –eGFR– fue ≥ 30 y < 50 mL/min/1,73m²) y 7.339 pacientes tratados con placebo en la población objetivo del tratamiento. Ambos tratamientos fueron añadidos a los estándares regionales para el cuidado habitual de grupos para los factores de riesgo HbA1c y cardiovascular. La población del estudio incluyó un total de 2.004 pacientes ≥ 75 años de edad (970 tratados con Sitagliptina y 1.034 tratados con placebo). La evaluación de las complicaciones pre-especificadas relacionadas con la diabetes reveló una incidencia similar entre los grupos que incluyen infecciones (18,4% de los pacientes tratados con Sitagliptina y el 17,7% de los pacientes tratados con placebo) e insuficiencia renal (1,4% de los pacientes tratados con Sitagliptina y el 1,5% de los pacientes tratados con placebo).

El perfil de eventos adversos en pacientes ≥ 75 años de edad fue generalmente similar a la población promedio.

En la población objetivo del tratamiento, entre los pacientes que utilizaban insulina y/o una sulfonilurea en la línea base, la incidencia de hipoglicemia severa fue del 2,7% en los pacientes tratados con Sitagliptina y 2,5% en los pacientes tratados con placebo; entre los pacientes que no estaban usando insulina y/o una sulfonilurea en el punto de inicio, la incidencia de hipoglucemia severa fue de 1,0% en los pacientes tratados con Sitagliptina y 0,7% en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de adjudicación de eventos de pancreatitis confirmados fue del 0,3% en los pacientes tratados con Sitagliptina y 0,2% en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de adjudicación de eventos de tumores malignos confirmados fue del 3,7% en los pacientes tratados con Sitagliptina y 4,0% en los pacientes tratados con placebo.

Experiencia Post mercadeo:

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso post mercadeo de Sitagliptina en la monoterapia y/o en combinación con otros agentes hipoglucemiantes. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente de una población de tamaño incierto, generalmente no es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal al medicamento.

Reacciones de hipersensibilidad incluyendo: anafilaxis, angioedema, rash, urticaria, vasculitis cutánea y condiciones exfoliativas de la piel incluyendo síndrome de Stevens-Johnson; Pancreatitis aguda, incluyendo fatal y hemorrágica no fatal y pancreatitis necrotizante; empeoramiento de función renal, incluyendo insuficiencia renal aguda; Penfigoide; infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis; constipación; vómito; dolor de cabeza, artralgia, mialgia, dolor en extremidades, dolor de espalda, prurito.

Interacciones:

Efectos de otros fármacos sobre Sitagliptina

Los datos clínicos descritos a continuación sugieren que el riesgo de interacciones clínicamente significativas por la coadministración de medicamentos es bajo.

Los ensayos in vitro indicaron que la principal enzima responsable del limitado metabolismo de Sitagliptina es la CYP3A4, con contribución de la CYP2C8. En pacientes con función renal normal, el metabolismo, incluyendo la vía de la CYP3A4, sólo tiene un pequeño papel en el aclaramiento de Sitagliptina. El metabolismo puede tener una función más importante en la eliminación de Sitagliptina en el curso de la insuficiencia renal grave o una enfermedad renal terminal (ERT). Por esta razón, es posible que los inhibidores potentes de la CYP3A4 (p. ej. ketoconazol, itraconazol, ritonavir, claritromicina) puedan alterar la farmacocinética de Sitagliptina en pacientes con insuficiencia renal grave o con ERT. El efecto de los inhibidores potentes de la CYP3A4, en caso de insuficiencia renal, no se ha evaluado en un ensayo clínico.

Los ensayos in vitro de transporte mostraron que Sitagliptina es un sustrato de la glucoproteína p y del transportador de aniones orgánicos-3 (OAT3). El transporte de Sitagliptina mediado por OAT3 fue inhibido in vitro por probenecid, aunque el riesgo de interacciones clínicamente significativas se considera bajo. No se ha evaluado in vivo la administración concomitante de inhibidores de OAT3.

Metformina: La coadministración de dosis repetidas de 1.000 mg de metformina dos veces al día con 50 mg de Sitagliptina no alteró significativamente la farmacocinética de Sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2.

Ciclosporina: Se llevó a cabo un ensayo para evaluar el efecto de la ciclosporina, un potente inhibidor de la glucoproteína p, sobre la farmacocinética de Sitagliptina. La coadministración de una dosis oral única de 100 mg de Sitagliptina y una dosis oral única de 600 mg de ciclosporina aumentó los valores de AUC y C_{max} de Sitagliptina en aproximadamente el 29% y el 68%, respectivamente. Estos cambios en la farmacocinética de Sitagliptina no se consideraron clínicamente significativos. El aclaramiento renal de Sitagliptina no se alteró de forma significativa. Por tanto, no es de esperar que se produzcan interacciones importantes con otros inhibidores de la glucoproteína p.

Efectos de Sitagliptina sobre otros fármacos

Digoxina: Sitagliptina tuvo un efecto pequeño sobre las concentraciones plasmáticas de digoxina. Después de la administración concomitante de 0,25 mg de digoxina con 100 mg

de Sitagliptina al día durante 10 días, el AUC plasmático de digoxina aumentó una media de 11 % y la C_{max} plasmática una media de 18%. No se recomienda ajustar la dosis de digoxina. Sin embargo, se debe vigilar a los pacientes con riesgo de toxicidad por digoxina cuando se administren de forma concomitante

Sitagliptina y digoxina.

Los datos in vitro sugieren que Sitagliptina ni inhibe ni induce las isoenzimas del CYP450. En los ensayos clínicos, Sitagliptina no alteró significativamente la farmacocinética de metformina, gliburida, simvastatina, rosiglitazona, warfarina o anticonceptivos orales, proporcionando evidencia de una escasa propensión a causar interacciones in vivo con sustratos de CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 y transportador de cationes orgánicos (OCT). Sitagliptina puede ser un inhibidor moderado de la glucoproteína p in vivo.

Insuficiencia renal

Cuando se considera el uso de Sitagliptina en combinación con otro medicamento antidiabético, las condiciones de su uso en pacientes con insuficiencia renal deben ser controladas.

En pacientes con insuficiencia renal leve (tasa de filtración glomerular [TFG] ≥ 60 a < 90 ml/min), no se requiere un ajuste de dosis.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (TFG ≥ 45 a < 60 ml/min), no se requiere un ajuste de dosis.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (TFG ≥ 30 a < 45 ml/min) la dosis de Sitagliptina es 50 mg una vez al día.

En pacientes con insuficiencia renal grave (TFG ≥ 15 a < 30 ml/min) o con enfermedad renal terminal (ERT) (TFG < 15 ml/min), incluidos aquellos que requieren hemodiálisis o diálisis peritoneal, la dosis de Sitagliptina es 25 mg una vez al día. El tratamiento puede ser administrado sin tener en cuenta el tiempo de diálisis.

Debido a que hay un ajuste de dosis basado en la función renal, se recomienda una evaluación de la función renal antes de iniciar el tratamiento con Sitagliptina y posteriormente de forma periódica.

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se ha estudiado Sitagliptina en pacientes con insuficiencia hepática grave y se recomienda tener precaución.

Sin embargo, dado que Sitagliptina se elimina principalmente por vía renal, no se espera que la insuficiencia hepática grave afecte a la farmacocinética de Sitagliptina.

Pacientes de edad avanzada

No se precisa un ajuste de dosis en función de la edad.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Sitagliptina en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario:

Posología

La dosis es de 100 mg de Sitagliptina una vez al día. Cuando se usa en combinación con metformina y un agonista PPAR γ debe mantenerse la dosis de metformina y/o del agonista PPAR γ y Sitagliptina debe administrarse de forma concomitante.

Cuando Sitagliptina se usa en combinación con una sulfonilurea o con insulina, puede considerarse dar una dosis más baja de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Si se omite una dosis de Sitagliptina, debe tomarse tan pronto el paciente se acuerde. No debe tomarse una dosis doble el mismo día.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 8.2.3.0.N10

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACEUTICA	CONCENTRACION
A10BH01	SITAGLIPTINA CLORHIDRATO MONOHIDRATO EQUIVALENTE A SITAGLIPTINA	TABLETA RECUBIERTA	100 mg

Asimismo, una vez revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos para el estudio *in vivo* mediante Acta No. 13 de 2023 SEM numeral 3.1.3.3, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia *in vivo* para el producto GLIPTANEX® 100 mg (Sitagliptina Clorhidrato) tableta recubierta fabricado por Laboratorios Liconsa S.A. Avda. Miralcampo,7, Pol. Ind. Miralcampo, Azuqueca de Henares, 19200 Guadalajara, España frente al producto de referencia Januvia® 100 mg (Sitagliptina) tableta recubierta fabricado por Merck sharp and Dohme Ltd.- United Kingdom

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir versión 1, allegado mediante Radicado No. 20241118387.

3.1.3.2 GLIPTANEX® 50 mg

Expediente : 20218464
Radicado : 20211281151 / 20221009229 / 20241118693
Fecha : 15/05/2024
Interesado : EXELTIS SAS

Composición: Cada tableta contiene sitagliptina clorhidrato monohidrato equivalente a sitagliptina 50 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Sitagliptina está indicado en pacientes adultos con Diabetes tipo II, para mejorar el control glucémico:

Monoterapia:

- Pacientes en quienes la dieta y el ejercicio por si solos no han logrado un control adecuado y para los que el uso de Metformina no es viable, debido a contraindicaciones o intolerancia.

Duoterapia:

- Metformina para los pacientes en quienes la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento con metformina sola, no brindan un control glucémico adecuado.
- Sulfonilurea para los pacientes en quienes la dieta y el ejercicio, junto con la dosis máxima tolerada de una sulfonilurea sola, no brinden un control glucémico adecuado y cuando la metformina no sea adecuada debido a contraindicaciones o intolerancia.
- Tiazolidinadiona para los pacientes en quienes la dieta y el ejercicio, junto con una Tiazolidinadiona sola, no ofrezcan un control glucémico adecuado y cuando la metformina no sea adecuada debido a contraindicaciones o intolerancia.

Triterapia:

- Sulfonilurea y metformina en los pacientes en quienes la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento dual, no brinden un control glucémico adecuado.
- Tiazolidinadiona y metformina en los pacientes en quienes la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento dual, no proporcionen un control glucémico adecuado.
- Sitagliptina está indicado como terapia adicional a Insulina (con o sin metformina) para los pacientes en quienes la dieta y el ejercicio más una dosis adecuada de insulina, no proporcionen un control glucémico adecuado.

Solicitud: el interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024003441 emitido mediante Acta No. 13 de 2023 SEM numeral 3.1.3.4, para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto versión 1, allegado mediante radicado No. 20241118693

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos para el estudio *In vitro* mediante Acta No. 13 de 2023 SEM numeral 3.1.3.4, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar los estudios de bioexención por proporcionalidad de dosis para el producto GLIPTANEX® 50 mg (Sitagliptina Clorhidrato) tableta recubierta fabricado por Laboratorios Liconsa S.A. Avda. Miralcampo, 7, Pol. Ind. Miralcampo, Azuqueca de Henares, 19200 Guadalajara, España

Lo anterior, por cuanto:

No allegan la validación de la metodología analítica (conteniendo los parámetros de validación) para cada uno de los medios de disolución requeridos pH 1.2, 4.5 y 6.8, la validación de la metodología analítica es indispensable por cuanto esto garantiza la confiabilidad y reproducibilidad de los resultados.

El interesado informa que, sí allegaran las validaciones, pero en el mes de agosto 2024, Folio 82; adicionalmente, indican que dichas validaciones no se podrán allegar antes del vencimiento del término con el que se cuenta para dar respuesta a este auto. Sin embargo, toda respuesta al acto administrativo (auto) debe encontrarse dentro de términos legales. Ante lo informado por el interesado se evidencia que no da cumplimiento toda vez que se encuentra fuera de los términos legales para allegar dicha validación.

3.1.4 Evaluación farmacológica de nueva asociación

3.1.4.1 AKEEGA® 100 MG/500 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20239504
Radicado : 20221231464 / 20241078409
Fecha : 03/04/2024
Interesado : JANSSEN CILAG S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene de niraparib tosilato monohidrato equivalentes a 100 mg de niraparib base, 500 mg de acetato de abiraterona

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

AKEEGA®, la combinación de niraparib y acetato de abiraterona con prednisona o prednisolona, está indicada como tratamiento para pacientes adultos que han progresado a cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (mCRPC, por sus siglas en inglés) y son positivos para alteraciones de los genes de reparación por recombinación homóloga (HRR, por sus siglas en inglés) (línea germinal y/o somática), según lo detectado por una prueba validada.

Solicitud: el interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024001599 emitido mediante Acta No. 13 de 2023 SEM numeral 3.1.4.4, para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de nueva asociación con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto versión CCDS 13 feb 2024, allegado mediante radicado No. 20241078409
- Información para prescribir versión CCDS 13 feb 2024, allegado mediante radicado No. 20241078409

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto No. 2024001599 emitido mediante Acta No. 13 de 2023 SEM numeral 3.1.4.4, para continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica de nueva asociación con fines de obtención de registro sanitario y la aprobación de información de inserto e información para prescribir versión CCDS 13 feb 2024, allegado mediante radicado No. 20241078409, para el medicamento Akeega® 100 mg/500 mg tabletas recubiertas, principios activos niraparib + abiraterona, en la indicación: *“AKEEGA®, la combinación de niraparib y acetato de abiraterona con prednisona o prednisolona, está indicada como tratamiento para pacientes adultos que han progresado a cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (mCRPC, por sus siglas en inglés) y son positivos para alteraciones de los genes de reparación por recombinación homóloga (HRR, por sus siglas en inglés) (línea germinal y/o somática), según lo detectado por una prueba validada”*.

El requerimiento realizado estuvo relacionado con allegar información clínica con mayor tiempo de seguimiento del estudio en curso MAGNITUDE, con resultados de datos de sobrevida global, considerando que la sobrevida global en la indicación propuesta es menor a tres años y resultados de las mutaciones BRCA1 Y BRCA2 y otras mutaciones (ATM, BRIP1, CDK12, CHEK2, FANCA, HDAC2, PALB2).

El interesado allega el análisis final del estudio clínico fase 3 MAGNITUDE (NCT03748641) del 09/10/2023. En el subgrupo BRCA, la mediana de la supervivencia libre de progresión radiográfica (rPFS) mediante revisión central independiente ciega (BICR) en el primer informe del estudio clínico con fecha de corte del 08/10/2021 fue de 16.6 meses en el grupo niraparib + acetato de abiraterona + prednisona (nira+AAP) frente a 10.9 meses en el grupo placebo + acetato de abiraterona + prednisona (PBO+AAP), con un HR = 0.533 (IC 95%: 0.361 - 0.789; p=0.0014). Y en el análisis final (09/10/2023), la mediana de la rPFS según la evaluación del investigador fue de 24.7 meses en el grupo nira+AAP frente a 13.8 meses en el grupo PBO+AAP, con un HR = 0.473 (IC 95%: 0.337 - 0.663; p<0,0001).

Con respecto a la sobrevida global, con una mediana de seguimiento de 35.9 meses, se habían producido 130 muertes en el subgrupo BRCA (53.1% en el grupo nira+AAP y 62.5% en el grupo PBO+AAP). La mediana de SG en el grupo nira+AAP fue de 30.36 meses frente a 28.55 meses en el grupo PBO+AAP, con un HR = 0.788 (IC 95%: 0.554 - 1.120; p=0.1828).

Asimismo, el interesado allegó los resultados de los criterios de valoración de eficacia (rPFS en el análisis primario, rPFS en el análisis interino 2, tiempo hasta el inicio de la

16

Acta No. 13 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

quimioterapia – TCC, tiempo hasta la progresión sintomática – TSP y sobrevida global) para 9 mutaciones (PALB2, BRIP1, FANCA, CHEK2, HDAC2, ATM, CDK12, BRCA1 y BRCA2). Con respecto a la sobrevida global, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para ninguna de las 9 mutaciones evaluadas.

No se encontraron diferencias relevantes en las evaluaciones de calidad de vida, sin embargo, se encontraron diferencia en los porcentajes de eventos adversos tales como: El 70.8% de los sujetos del grupo nira+AAP frente al 54.5% de los sujetos del grupo PBO+AAP, experimentaron un EAE de grado 3 o 4, siendo el más frecuente anemia requiriendo soporte transfusional 27.4% versus 5.2% respectivamente; y el 8.8% frente al 4.5% de los sujetos, respectivamente, experimentaron un EAE que provocó la muerte.

Adicionalmente, el interesado solicita ajuste de la indicación inicialmente solicitada con base en los resultados del análisis final del estudio clínico fundamental, así: *“AKEEGA®, la combinación de niraparib y acetato de abiraterona con prednisona o prednisolona, está indicada como tratamiento para adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (mCRPC, por sus siglas en inglés) y son positivos para alteraciones del gen del cáncer de mama (BRCA, por sus siglas en inglés) (línea germinal y/o somática), detectado mediante una prueba validada”*.

La Sala encuentra que, si bien el estudio MAGNITUDE reporta una diferencia en la sobrevida libre de progresión radiográfica, persiste incertidumbre sobre el efecto en sobrevida global; adicionalmente, en el estudio no se encontraron diferencia en las evaluaciones de calidad de vida y se informan diferencias en eventos adversos mayor o igual a grado 3. Por lo anterior, la Sala recomienda negar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

3.1.4.2 AKEEGA® 50 MG/500 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20239522
Radicado : 20221231587 / 20241078822
Fecha : 03/04/2024
Interesado : JANSSEN CILAG S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene de niraparib tosilato monohidrato equivalentes a 50 mg de niraparib base, 500 mg de acetato de abiraterona

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

AKEEGA®, la combinación de niraparib y acetato de abiraterona con prednisona o prednisolona, está indicada como tratamiento para pacientes adultos que han progresado a cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (mCRPC, por sus siglas en inglés) y son positivos para alteraciones de los genes de reparación por recombinación homóloga (HRR, por sus siglas en inglés) (línea germinal y/o somática), según lo detectado por una prueba validada.

Solicitud: el interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024002015 emitido mediante Acta No. 13 de 2023 SEM numeral 3.1.4.5, para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de nueva asociación con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto versión CCDS 13 feb 2024, allegado mediante radicado No. 20241078822
- Información para prescribir versión CCDS 13 feb 2024, allegado mediante radicado No. 20241078822

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto No. 2024002015 emitido mediante Acta No. 13 de 2023 SEM numeral 3.1.4.5, para continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica de nueva asociación con fines de obtención de registro sanitario y la aprobación de información de inserto e información para prescribir versión CCDS 13 feb 2024, allegado mediante Radicado No. 20241078822, para el medicamento Akeega® 50 mg/500 mg tabletas recubiertas, principios activos niraparib + abiraterona, en la indicación: *“AKEEGA®, la combinación de niraparib y acetato de abiraterona con prednisona o prednisolona, está indicada como tratamiento para pacientes adultos que han progresado a cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (mCRPC, por sus siglas en inglés) y son positivos para alteraciones de los genes de reparación por recombinación homóloga (HRR, por sus siglas en inglés) (línea germinal y/o somática), según lo detectado por una prueba validada”*.

El requerimiento realizado estuvo relacionado con allegar información clínica con mayor tiempo de seguimiento del estudio en curso MAGNITUDE, con resultados de datos de sobrevida global, considerando que la sobrevida global en la indicación propuesta es menor a tres años y resultados de las mutaciones BRCA1 Y BRCA2 y otras mutaciones (ATM, BRIP1, CDK12, CHEK2, FANCA, HDAC2, PALB2).

El interesado allega el análisis final del estudio clínico fase 3 MAGNITUDE (NCT03748641) del 09/10/2023. En el subgrupo BRCA, la mediana de la supervivencia libre de progresión radiográfica (rPFS) mediante revisión central independiente ciega (BICR) en el primer informe del estudio clínico con fecha de corte del 08/10/2021 fue de 16.6 meses en el grupo niraparib + acetato de abiraterona + prednisona (nira+AAP) frente a 10.9 meses en el grupo placebo + acetato de abiraterona + prednisona (PBO+AAP), con un HR = 0.533 (IC 95%: 0.361 - 0.789; p=0.0014). Y en el análisis final (09/10/2023), la mediana de la rPFS según la evaluación del investigador fue de 24.7 meses en el grupo nira+AAP frente a 13.8 meses en el grupo PBO+AAP, con un HR = 0.473 (IC 95%: 0.337 - 0.663; p<0,0001). Con respecto a la sobrevida global, con una mediana de seguimiento de 35.9 meses, se habían producido 130 muertes en el subgrupo BRCA (53.1% en el grupo nira+AAP y 62.5% en el grupo PBO+AAP). La mediana de SG en el grupo nira+AAP fue de 30.36 meses frente a 28.55 meses en el grupo PBO+AAP, con un HR = 0.788 (IC 95%: 0.554 - 1.120; p=0.1828).

Asimismo, el interesado allegó los resultados de los criterios de valoración de eficacia (rPFS en el análisis primario, rPFS en el análisis interino 2, tiempo hasta el inicio de la

18

Acta No. 13 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

quimioterapia – TCC, tiempo hasta la progresión sintomática – TSP y sobrevida global) para 9 mutaciones (PALB2, BRIP1, FANCA, CHEK2, HDAC2, ATM, CDK12, BRCA1 y BRCA2). Con respecto a la sobrevida global, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para ninguna de las 9 mutaciones evaluadas.

No se encontraron diferencias relevantes en las evaluaciones de calidad de vida, sin embargo, se encontraron diferencia en los porcentajes de eventos adversos tales como: El 70.8% de los sujetos del grupo nira+AAP frente al 54.5% de los sujetos del grupo PBO+AAP, experimentaron un EAE de grado 3 o 4, siendo el más frecuente anemia requiriendo soporte transfusional 27.4% versus 5.2% respectivamente; y el 8.8% frente al 4.5% de los sujetos, respectivamente, experimentaron un EAE que provocó la muerte.

Adicionalmente, el interesado solicita ajuste de la indicación inicialmente solicitada con base en los resultados del análisis final del estudio clínico fundamental, así: *“AKEEGA®, la combinación de niraparib y acetato de abiraterona con prednisona o prednisolona, está indicada como tratamiento para adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (mCRPC, por sus siglas en inglés) y son positivos para alteraciones del gen del cáncer de mama (BRCA, por sus siglas en inglés) (línea germinal y/o somática), detectado mediante una prueba validada”*.

La Sala encuentra que, si bien el estudio MAGNITUDE reporta una diferencia en la sobrevida libre de progresión radiográfica, persiste incertidumbre sobre el efecto en sobrevida global; adicionalmente, en el estudio no se encontraron diferencia en las evaluaciones de calidad de vida y se informan diferencias en eventos adversos mayor o igual a grado 3. Por lo anterior, la Sala recomienda negar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

3.1.6 Evaluación farmacológica de nueva concentración

3.1.6.1 ALISINORN PLUS® 10MG/5MG ALISINORN PLUS® 20MG/5MG

Expediente : 20267305 / 20267306
Radicado : 20231288063 / 20231288078
Fecha : 14/11/2023
Interesado : ALTADIS FARMACEUTICA S.A.S.

Composición:

Cada tableta contiene 10 mg de lisinopril y 5 mg de amlodipino
Cada tableta contiene 20 mg de lisinopril y 5 mg de amlodipino

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Tratamiento de la hipertensión esencial en adultos alisinorm plus está indicado como tratamiento de sustitución en pacientes adultos con presión sanguínea adecuadamente controlada con lisinopril y amlodipino administrados simultáneamente a su mismo nivel de dosis.

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

- Evaluación farmacológica de nueva concentración con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto, allegado mediante radicado No. 20231288063 y 20231288078

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada mediante Radicados 20231288063 / 20231288078 la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, encuentra que se solicita la aprobación de nuevas concentraciones para la asociación lisinopril más amlodipino tabletas con 10/5 mg y 20/5 mg (Alisinorn Plus® 10mg/5mg / Alisinorn Plus® 20mg/5mg).

La Sala considera que las nuevas concentraciones son pertinentes para ajustar a las necesidades de diversos pacientes. Sin embargo, la Sala encuentra que la información farmacológica (Resumen de información farmacológica folio 652) adolece de errores de edición y traducción, por tanto, la Sala recomienda al interesado que haga las correcciones pertinente y presente el inserto y la información para prescribir acorde con los lineamientos del Invima. Asimismo, allegar el FORMULARIO ASS-RSA-FM080 debidamente diligenciado.

3.1.9 Modificación de dosificación y posología

3.1.9.1 PANOTIL® B

Expediente : 20006939
Radicado : 20201257497 / 20221186043 / 20231055856
Fecha : 19/08/2022
Interesado : ZAMBON COLOMBIA S.A.

Composición: Cada 1 ml de solución contiene polimixina b sulfato 10.000 ui, neomicina sulfato 4,31 mg (equivalente a 3,75 mg de neomicina base), betametasona 1 mg, lidocaína clorhidrato 40 mg.

Forma farmacéutica: Solución ótica

Indicaciones:

Otitis externa aguda y crónica producida por gérmenes sensibles a la polimixina y a la neomicina. Forunculosis y afecciones eczematosas con ausencia de impétigo de conducto externo.

Solicitud: El Grupo de Apoyo a las Sala Especializada de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, concepto con respecto a la posología

del producto polimixina B sulfato 10.000 UI, neomicina sulfato 4,31 mg (equivalente a 3,75 mg de neomicina base), betametasona 1 mg, lidocaína clorhidrato 40 mg.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la solicitud con la siguiente información así:

Posología y método de administración:

Adultos: 4-5 gotas en el oído infectado, 3-4 veces al día.

Niños: 2-3 gotas en el oído infectado, 3-4 veces al día

La duración del tratamiento depende de la velocidad de la respuesta terapéutica.

Nuevas interacciones:

Este tema no ha sido descrito.

Nuevas reacciones adversas:

Clasificación de sistemas de órganos	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmune	Muy raro ($\geq 1/10000$), frecuencia desconocida (esto no se puede situar a partir de datos disponibles)
Trastornos psiquiátricos	Muy raro ($\geq 1/10000$), frecuencia desconocida (esto no se puede situar a partir de datos disponibles)
Trastornos del sistema nervioso	Muy raro ($\geq 1/10000$), frecuencia desconocida (esto no se puede situar a partir de datos disponibles)
Trastornos cardíacos	Muy raro ($\geq 1/10000$), frecuencia desconocida (esto no se puede situar a partir de datos disponibles)
Trastornos vasculares	Muy raro ($\geq 1/10000$), frecuencia desconocida (esto no se puede situar a partir de datos disponibles)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Muy raro ($\geq 1/10000$), frecuencia desconocida (esto no se puede situar a partir de datos disponibles)
Trastornos gastrointestinales	Muy raro ($\geq 1/10000$), frecuencia desconocida (esto no se puede situar a partir de datos disponibles)
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos en el oído externo	Prurito e hiperestesia en el momento de la aplicación
Trastornos renales y urinarios	Muy raro ($\geq 1/10000$), frecuencia desconocida (esto no se puede situar a partir de datos disponibles)
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración	Prurito e hiperestesia en el momento de la aplicación

3.1.9.2 PROVALNOVA®

Expediente : 20079602

Radicado : 20221071223

Fecha : 27/07/2022

Interesado : CAMBRIDGE PHARMACEUTICAL S.A.S./ Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Composición: Cada vial de 5 mL contiene valproato de sodio 576,25 mg equivalente a 500 mg de ácido valproico

Forma farmacéutica: Solución inyectable

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

- Modificación de precauciones y advertencias
- Información para prescribir V2, allegado mediante radicado 20221071223

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

Dosificación y grupo etario:

Epilepsia

Crisis parciales complejas (Adultos y niños mayores de 10 años de edad).

Monoterapia (terapia inicial)

Los pacientes deben iniciar el tratamiento con 10 a 15 mg/kg/día. La dosis debe ser aumentada de 5 a 10 mg/kg/semana para lograr la respuesta clínica óptima. Ordinariamente, se consigue una óptima respuesta clínica a dosis diarias por debajo de 60 mg/kg/día. Si no se ha logrado una respuesta clínica satisfactoria, los niveles en plasma deben ser medidos para determinar si están o no en el rango terapéutico generalmente aceptado (50 a 100 µg/mL). No hay recomendaciones sobre la seguridad del valproato para su uso a dosis superiores a 60 mg/kg/día.

La probabilidad de trombocitopenia aumenta significativamente a concentraciones plasmáticas totales de valproato superiores a 110 µg/mL en mujeres y 135 µg/mL en los hombres. El beneficio de un mejor control de las crisis con dosis más altas se debe sopesar ante la posibilidad de una mayor incidencia de reacciones adversas.

Conversión a monoterapia

Al pasar a un paciente de su anticonvulsivo actual a la terapia con valproato de sodio, para el tratamiento de las crisis parciales complejas, la terapia con valproato de sodio debe iniciarse con las dosis iniciales habituales. La dosis del anticonvulsivo actual se puede disminuir en un 25% cada 2 semanas, ya sea a partir del inicio concomitantemente de la terapia con valproato o retrasado por 1-2 semanas si hay una preocupación de que se precipiten las convulsiones con una reducción.

Tratamiento conjunto

El valproato se puede añadir al régimen del paciente a una dosis de 10 a 15 mg/kg/día. La dosis se puede incrementar en un 5 a 10 mg/kg/semana para lograr la respuesta clínica óptima.

En un estudio de tratamiento coadyuvante para crisis parciales complejas en las que los pacientes recibían carbamazepina o fenitoína, además de valproato, no fue necesario ajustar la dosis de carbamazepina o fenitoína. Sin embargo, como el valproato puede interactuar con estos u otros medicamentos antiepilépticos administrados al mismo tiempo, así como con otros tipos de fármacos, se recomienda el análisis periódico de la concentración en plasma de los fármacos antiepilépticos concomitantes desde el inicio de la terapia.

Crisis de ausencia simple y compleja

La dosis inicial recomendada es de 15 mg/kg/día, aumentando a intervalos de una semana entre 5 a 10 mg/kg/día hasta que se controlen las crisis o los efectos secundarios impidan los futuros incrementos. La dosis máxima recomendada es de 60 mg/kg/día. Si la dosis diaria total excede 250 mg, que debe administrarse en dosis divididas.

Las concentraciones terapéuticas de valproato en suero para la mayoría de los pacientes con crisis de ausencia se considera que van de 50 a 100 µg/mL. Algunos pacientes pueden ser controlados con concentraciones séricas menores o mayores.

Los otros antiepilépticos no deben suspenderse abruptamente en los pacientes en quienes el fármaco se administre para prevenir convulsiones mayores, debido a la fuerte posibilidad de precipitar status epilepticus, con hipoxia y riesgo para la vida.

Terapia de reemplazo

Cuando el cambio es de valproato oral, la dosis diaria total de valproato de sodio inyectable debe ser equivalente al producto oral y debe ser administrado en infusión durante 60 minutos (pero no a más de 20 mg/min), con la misma frecuencia que los productos para vía oral, aunque puede ser necesario el monitoreo de las concentraciones plasmáticas y el ajuste de dosis. El monitoreo debe ser estricto en aquellos pacientes que reciben dosis cercanas a la máxima recomendada (60 mg/kg/día), en particular los que no reciben fármacos inductores enzimáticos. Si la dosis total excede 250 mg, se deben dar en régimen dividido. Sin embargo, la equivalencia mostrada entre valproato de sodio inyectable y en formas orales (divalproato de sodio), en el estado estable, sólo se evaluó en un régimen de cada seis horas. Se desconoce qué sucede si la inyección de valproato de sodio se da con menor frecuencia (2 a 3 veces al día), con niveles por debajo de los que resultan de la dosis oral dada en el mismo régimen; por tanto, si se administra valproato de sodio inyectable 2 o 3 veces al día, se requiere un monitoreo estrecho de los niveles plasmáticos.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Usualmente los requerimientos en la población pediátrica van desde 20- 30 mg/kg/día con el mismo método de administración utilizado para los adultos. Cuando no se alcanza un adecuado control con esta dosis, se puede incrementar hasta 40 mg/kg/día, pero solamente en paciente a quien se les puede monitorear los niveles plasmáticos de ácido valproico. Los menores que requiere dosis superiores a 40mg/kg/día deben ser monitorizados y se le deben controlar los parámetros hematológicos.

Población geriátrica

Dado que la farmacocinética del valproato de sodio esta modificada en los adultos mayores, se tiene una significancia clínica limitada y la dosis puede ser determinada por el control de las convulsiones. El volumen de distribución en esta población esta aumentado y debido a la unión a la albumina sérica, la proporción libre del fármaco aumenta. Esto afecta la interpretación de los niveles plasmáticos de ácido valproico.

Pacientes con lesión hepática.

No se recomienda el uso concomitante de salicilatos y ácido valproico dado que utilizan la misma vía metabólica. Se han reportado casos de disfunción hepática, falla hepática e incluso la muerte en pacientes tratados con ácido valproico.

No se debe usar salicilatos en menores de 16 años. El uso de ácido valproico en menores de 3 años aumenta el riesgo de toxicidad hepática.

Pacientes con insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal puede ser necesario disminuir la dosis o aumentar la dosis en pacientes en hemodiálisis. Valproato es dializable. La dosis debe modificarse de acuerdo a la monitorización clínica del paciente.

Niñas y mujeres en edad fértil

Valproato se debe iniciar y supervisar por un especialista con experiencia en el manejo de la epilepsia. Ácido Valproico no se debe utilizar en niñas, ni en mujeres en edad fértil, a menos que otros tratamientos no sean efectivos o tolerados.

Valproato se prescribe y dispensa de acuerdo al Plan de Prevención de Embarazos con valproato.

Valproato se debe prescribir preferiblemente como monoterapia y a la menor dosis efectiva, si fuera posible como formulaciones de liberación prolongada. La dosis diaria debe ser dividida en al menos dos dosis individuales.

Nuevas interacciones:

-Hipérico

Riesgo de reducción de las concentraciones plasmáticas y de la eficacia del anticonvulsivo

- Neurolépticos, inhibidores de la MAO, antidepresivos y benzodiazepinas

Ácido Valproico puede potenciar el efecto de otros psicotrópicos, como neurolépticos, inhibidores de la MAO, antidepresivos y benzodiazepinas; por tanto, se recomienda vigilancia clínica y ajustar la dosificación siempre que proceda.

- Litio

Ácido Valproico no tiene efecto sobre los niveles séricos de litio.

- Fenobarbital

Ácido Valproico incrementa las concentraciones plasmáticas de fenobarbital (a través de la inhibición del catabolismo hepático), con posible aparición de sedación grave, sobre todo en niños. En consecuencia, se recomienda ejercer una vigilancia clínica durante los 15 primeros días del tratamiento de combinación, reducir inmediatamente la dosis de fenobarbital si apareciera sedación, y determinar las concentraciones plasmáticas de fenobarbital siempre que proceda.

En combinación con ácido valproico aumenta de la hiperamonemia, con mayor riesgo de encefalopatía.

- Primidona

Ácido valproico aumenta las concentraciones plasmáticas de primidona con intensificación de sus efectos adversos (como sedación); estos síntomas desaparecen en el tratamiento a largo plazo. Se recomienda vigilancia clínica, sobre todo al comienzo del tratamiento de combinación, reducir inmediatamente la dosis de primidona si apareciera sedación, y determinar las concentraciones plasmáticas de primidona siempre que proceda.

En combinación con ácido valproico aumenta de la hiperamonemia, con mayor riesgo de encefalopatía.

- Fenitoína y fosfenitoína

Ácido valproico reduce la concentración plasmática total de fenitoína. Por otra parte, incrementa la forma libre de fenitoína con posibles síntomas de sobredosificación (ácido valproico desplaza a la fenitoína de sus lugares de unión a las proteínas plasmáticas y reduce su catabolismo hepático). Por tanto, se recomienda vigilancia clínica y, cuando se determinen las concentraciones plasmáticas de fenitoína conviene evaluar la forma libre. Se evidencia un aumento de la hiperamonemia, con mayor riesgo de encefalopatía.

- Carbamazepina

Se ha descrito que la administración conjunta de ácido valproico y carbamazepina causa toxicidad clínica, el ácido valproico puede incrementar los niveles de carbamazepina hasta un nivel tóxico a pesar de que el nivel de carbamazepina se mantenga dentro del rango terapéutico. Se recomienda vigilancia clínica sobre todo al comienzo del tratamiento de combinación y ajustar la dosificación cuando proceda.

- Lamotrigina

El ácido valproico reduce el metabolismo de lamotrigina e incrementa la vida media de lamotrigina casi dos veces. Esta interacción puede dar lugar a un incremento de la toxicidad de lamotrigina, en particular rash cutáneo grave (síndrome de Lyell). Por lo tanto, se recomienda monitorización clínica y ajustar la dosis (reducir la dosis de lamotrigina) cuando proceda.

- Zidovudina

El ácido valproico puede incrementar la concentración plasmática de zidovudina dando lugar a un aumento de la toxicidad de este fármaco.

Riesgo de aumento de los efectos adversos, particularmente hematológicos, de la zidovudina debido a la reducción de su metabolismo por el ácido valproico.

Seguimiento clínico y biológico periódico. Durante los dos primeros meses de asociación se debe realizar un hemograma completo para comprobar si hay anemia.

- Nimodipino

En pacientes tratados concomitantemente con valproato sódico y nimodipino, la exposición a nimodipino puede incrementarse un 50%. Por lo tanto, la dosis de nimodipino se debe disminuir en caso de hipotensión.

- Etosuximida

El ácido valproico incrementa la concentración de etosuximida en plasma, con el consiguiente riesgo de efectos adversos. Si se combinan ambos medicamentos se recomienda un control de los niveles plasmáticos de etosuximida.

- Felbamato

El ácido valproico puede disminuir hasta un 16% el aclaramiento medio del felbamato.

- Olanzapina

El ácido valproico puede disminuir las concentraciones plasmáticas de la olanzapina.

- Rufinamida

El ácido valproico puede dar lugar a un incremento en los niveles plasmáticos de rufinamida. Este incremento es dependiente de la concentración de ácido valproico aumentando el riesgo de sobredosis. Debe tenerse precaución particularmente en niños ya que este efecto es mayor en esta población.

- Propofol

El ácido valproico puede incrementar los niveles en sangre de propofol. Cuando se administra conjuntamente con valproato, debe considerarse una reducción de propofol.

También se ven afectados el metabolismo y la unión a proteínas plasmáticas de otras sustancias como la codeína.

Efectos de otros medicamentos sobre el ácido valproico

Antiepilépticos

Los antiepilépticos con efecto inductor de enzimas (*fenitoína, fenobarbital y carbamazepina*) reducen las concentraciones séricas de ácido valproico y, por lo tanto, reducen su efecto. El uso concomitante con otros medicamentos inductores puede incrementar el riesgo de toxicidad hepática e hiperamonemia. En caso de tratamiento de combinación las dosis deben ajustarse en función de los niveles plasmáticos obtenidos.

Los niveles de metabolitos de ácido valproico pueden verse incrementados en caso de uso concomitante con fenitoína o fenobarbital. Por lo tanto, los pacientes tratados con estos dos medicamentos deben ser monitorizados cuidadosamente debido a la posible aparición de signos y síntomas de hiperamonemia

La combinación de *felbamato* y ácido valproico aumenta las concentraciones séricas de ácido valproico. Por ello deben monitorizarse los niveles de ácido valproico.

Mefloquina

La *mefloquina* incrementa el metabolismo del ácido valproico y posee un efecto convulsivo; por tanto, la administración concomitante puede producir convulsiones epilépticas.

Anticoagulantes factor dependiente de la vitamina K

En caso de uso concomitante de anticoagulantes factor dependiente de la vitamina K se debe realizar una estrecha monitorización del índice de protombina

Agentes de unión fuerte a proteínas

En caso de uso concomitante de valproato con agentes de fuerte unión a proteínas (aspirina), se pueden incrementar los niveles séricos de ácido valproico libre.

Cimetidina, fluoxetina o eritromicina

El uso concomitante con *cimetidina*, *fluoxetina* o *eritromicina* puede incrementar las concentraciones séricas de ácido valproico (como consecuencia de la reducción del metabolismo hepático).

Carbapenems

La administración de ácido valproico junto con antibióticos del grupo de los carbapenems, disminuye los niveles plasmáticos en un 60-100% en aproximadamente dos días. Debido al rápido comienzo y el grado de disminución, la administración conjunta de agentes carbapenems a pacientes estabilizados con ácido valproico no es aconsejable y debe evitarse.

Rifampicina

Puede disminuir los niveles en sangre de valproato dando lugar a una falta de efecto terapéutico. Por lo tanto, puede ser necesario un ajuste en la dosis de valproato cuando se administra conjuntamente con rifampicina.

Inhibidores de la proteasa

Los inhibidores de la proteasa como lopinavir, ritonavir disminuyen los niveles plasmáticos de valproato cuando se administran concomitantemente.

Colestiramina

La colestiramina puede llevar a una disminución de los niveles plasmáticos de valproato cuando se administran concomitantemente.

Productos que contienen estrógenos, incluidos los anticonceptivos hormonales que contienen estrógenos

Los estrógenos son inductores de la UDP-glucuronosil transferasa (UGT) isomorfos implicados en la glucuronización del valproato y pueden incrementar el aclaramiento de valproato, lo que puede dar lugar a una disminución de la concentración sérica de

valproato y a una potencial disminución de la eficacia de valproato (ver sección 4.4). Se debe considerar la monitorización de los niveles de valproato.

Sin embargo, el ácido valproico carece de efecto inductor enzimático; en consecuencia, no reduce la eficacia de *agentes estroprogestagénicos* en mujeres que toman anticonceptivos hormonales.

Metamizol

Metamizol puede disminuir los niveles séricos de valproato cuando se administran conjuntamente, lo que puede dar lugar a una posible disminución de la eficacia clínica del valproato. Los prescriptores deben monitorizar la respuesta clínica (control de convulsiones o control del estado de ánimo) y considerar según proceda, la monitorización de los niveles séricos de valproato.

Otras interacciones

La administración concomitante de valproato y topiramato o acetazolamida se ha asociado con encefalopatía y/o hiperamonemia. En pacientes tratados con estos dos fármacos, deben monitorizarse cuidadosamente los signos y síntomas de encefalopatía hiperamonémica,

Quetiapina

La administración conjunta de valproato y quetiapina puede incrementar el riesgo de neutropenia/leucopenia.

En diabéticos con sospecha de cetoacidosis debe tenerse en cuenta la posibilidad de obtener resultados falso-positivos en el test de excreción de cuerpos cetónicos ya que el ácido valproico es metabolizado parcialmente a cuerpos cetónicos.

Nuevas reacciones adversas:

Clasificación de frecuencias esperadas:

Muy común ($\geq 10\%$); Frecuentes ($\geq 1\% - < 10\%$); Poco frecuentes ($\geq 0,1\% - < 1\%$); Raras ($\geq 0,01\% - < 0,1\%$); Muy raro ($< 0,01\%$); Indeterminado (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Condiciones congénitas, familiares y genéticas.

- Frecuencia no conocida: trastornos del espectro autista, malformaciones congénitas, trastornos del desarrollo neurológico.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático.

- Frecuentes: anemia, trombocitopenia.
- Se han descrito casos de trombocitopenia dosis-dependiente, generalmente descubiertas de forma sistemática y sin repercusión clínica.
- En caso de trombocitopenia asintomática, si el recuento de plaquetas y el control de la enfermedad lo permiten, la simple reducción de la dosis de este medicamento permite en la mayoría de las ocasiones la regresión de esta trombocitopenia.

- Poco frecuentes: leucopenia, pancitopenia.
- Raras: aplasia global de la médula ósea o aplasia pura de la línea roja, agranulocitosis, anemia macrocítica, macrocitosis.

Investigaciones

- Frecuentes: aumento de peso*.
 - Raros: disminución de al menos un factor de coagulación, pruebas de coagulación anormales (como tiempo de protrombina prolongado, tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado, tiempo de trombina prolongado, aumento del INR), deficiencia de vitamina B8 (biotina)/biotinidasa deficiencia.
- *al ser el aumento de peso un factor de riesgo para la aparición del síndrome de ovario poliquístico, se debe controlar cuidadosamente el peso de las pacientes.

Trastornos del sistema nervioso

- Muy frecuentes: temblores.
 - Frecuentes: trastornos extrapiramidales**, estupor*, sedación, convulsiones*, trastornos de la memoria, dolor de cabeza, nistagmo, náuseas o mareos.
 - Poco frecuentes: coma*, encefalopatía*, letargo*, síndromes parkinsonianos reversibles**, ataxia, parestesia.
 - Raros: diplopía, trastornos cognitivos de inicio insidioso y progresivo (que pueden producir un cuadro completo de síndrome de demencia), reversibles entre unas semanas y unos meses después de suspender el tratamiento**.
- *Se han observado casos de estados de estupor o letargo que a veces conducen a un coma transitorio (encefalopatía) con valproato, que remiten cuando se interrumpe el tratamiento o se reducen las dosis. Estas afecciones ocurren con mayor frecuencia durante terapias combinadas (fenobarbital o topiramato en particular) o aumentos repentinos de las dosis de valproato.
- **Estos síntomas pueden estar asociados con imágenes de atrofia cerebral.

Trastornos del oído y del laberinto

- Frecuentes: pérdida de audición.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.

- Poco frecuentes: derrame pleural.

Desórdenes gastrointestinales

- Muy frecuentes: náuseas.
- Frecuentes: vómitos, trastornos gingivales (principalmente hiperplasia gingival), estomatitis, dolor epigástrico, diarrea que pueden aparecer en algunos pacientes al inicio del tratamiento, pero que generalmente desaparecen al cabo de unos días sin interrupción del tratamiento.
- Poco frecuentes: pancreatitis que puede ser mortal y requiere la interrupción temprana del tratamiento.

Trastornos del riñón y del tracto urinario

- Frecuentes: incontinencia urinaria.

- Poco frecuentes: insuficiencia renal.
- Raros: enuresis, nefritis tubulointersticial, síndrome de Fanconi.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.

- Frecuentes: caída del cabello temporal y/o dependiente de la dosis, trastornos de las uñas y del lecho ungueal, hipersensibilidad.
- Poco frecuentes: angioedema, reacciones cutáneas, trastornos del cabello (como textura anormal del cabello, cambios en el color del cabello, crecimiento anormal del cabello).
- Raros: síndrome de Lyell, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, síndrome DRESS (erupción por fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos) o síndrome de hipersensibilidad a fármacos.

Desordenes endocrinos

- Poco frecuentes: síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), hiperandrogenismo (hirsutismo, virilismo, acné, alopecia de tipo androgénico y/o niveles elevados de hormonas androgénicas).
- Raros: hipotiroidismo.

Trastornos del metabolismo y la nutrición.

- Frecuentes: hiponatremia.
 - Raros: hiperamonemia*, obesidad.
- *Puede observarse hiperamonemia aislada y moderada sin modificación de las pruebas biológicas hepáticas, especialmente en el caso de terapia combinada, y no debe dar lugar a la interrupción del tratamiento.
- Sin embargo, también se han notificado casos de hiperamonemia con síntomas neurológicos (hasta coma), “Trastornos del ciclo de la urea y riesgo de hiperamonemia y Pacientes con riesgo de hipocarnitinemia”.
- Frecuencia no conocida: hipocarnitinemia.

Tumores benignos, malignos y no especificados (incluidos quistes y pólipos)

- Raros: síndrome mielodisplásico.

Trastornos vasculares

- Frecuentes: hemorragia.
- Poco frecuentes: vasculitis cutánea, principalmente vasculitis leucocitoclástica.

Desordenes generales y condiciones administrativas del sitio

- Poco frecuentes: hipotermia, edema periférico no grave.
- Indeterminado: riesgo de necrosis tisular local en caso de inyecciones repetidas.

Trastornos hepatobiliares

- Frecuentes: enfermedad hepática.

Sistema reproductivo y trastornos mamarios.

- Frecuentes: irregularidades menstruales.
- Poco frecuentes: amenorrea.

- Raros: trastornos de la fertilidad masculina, ovarios poliquísticos.

Condiciones musculoesqueléticas y sistémicas.

- Poco frecuentes: disminución de la densidad mineral ósea, osteopenia, osteoporosis y fracturas en pacientes valproato de sodio sobre el metabolismo óseo.
- Raros: lupus eritematoso sistémico agudo, rabdomiólisis.

Condiciones psiquiátricas

- Frecuentes: estado de confusión, alucinaciones, agresividad*, agitación*, trastornos de atención*.
- Raros: comportamiento anormal*, hiperactividad psicomotora*, dificultades de aprendizaje*.

*Estos efectos se observan principalmente en la población pediátrica.

Población pediátrica

El perfil de seguridad del valproato en la población pediátrica es comparable al de los adultos, pero algunas reacciones adversas son más graves o se observan principalmente en la población pediátrica. Existe un riesgo particular de daño hepático grave en bebés y niños pequeños, especialmente antes de los 3 años. Los niños pequeños también corren un riesgo particular de sufrir pancreatitis. Estos riesgos disminuyen con la edad. Los trastornos psiquiátricos como la agresión, la agitación, el trastorno por déficit de atención, el comportamiento anormal, la hiperactividad psicomotora y los trastornos del aprendizaje se observan principalmente en la población pediátrica.

Sobredosis

El cuadro de intoxicación aguda masiva suele incluir un coma tranquilo, más o menos profundo, con hipotonía muscular, hiporreflexia, miosis, autonomía respiratoria reducida, acidosis metabólica, hipotensión y colapso/shock cardiovascular.

Se han descrito algunos casos de hipertensión intracraneal relacionada con edema cerebral.

Las medidas a tomar en el ámbito hospitalario son: evacuación gástrica si está indicada, mantenimiento de una diuresis eficaz, monitorización cardiorrespiratoria. En casos muy graves se podrá realizar una depuración extrarrenal.

El pronóstico para estas intoxicaciones es generalmente favorable, aunque se han notificado algunas muertes.

La presencia de sodio en formulaciones que contienen valproato puede provocar hipernatremia en caso de sobredosis.

Tratamiento

En casos de sobredosis de valproato que resulte en hiperamonemia, se puede administrar carnitina por vía intravenosa para intentar normalizar los niveles de amonio.

Adicionalmente, la Sala recomienda ajustar la información para prescriptor V2 en los siguientes puntos:

1. Ajustar las indicaciones conforme lo aprobado en Acta No. 17 de 2020 SEMNNIMB numeral 3.7.17, Acta No. 03 DE 2016 SEMPB numeral 3.3.7., Acta No. 14 de 2015 SEMPB, numeral 3.3.6, de la siguiente manera:

Indicaciones:

El valproato de sodio inyectable está indicado como una alternativa intravenosa cuando no es factible utilizar temporalmente la vía de administración oral, en las siguientes condiciones:

El valproato de sodio inyectable está indicado como monoterapia y como terapia coadyuvante, en el tratamiento de pacientes con crisis parciales complejas, que se presentan ya sea en forma aislada o en asociación con otros tipos de crisis. El valproato de sodio inyectable también está indicado para uso como terapia única y como terapia complementaria, en el tratamiento de pacientes con crisis de ausencia simple y compleja y como terapia coadyuvante en pacientes con múltiples tipos de crisis, que incluyen las crisis de ausencia.

Valproato de sodio intravenoso está indicado en las siguientes condiciones de estatus epiléptico en adultos:

Primera opción en status no convulsivo (Ausencias) como alternativa a Benzodiacepinas.

Segunda opción en status parcial o focal después de las benzodiacepinas.

Tercera opción en status generalizado después de la primera, benzodiacepinas, fenitoina y la segunda opción fenobarbital.

En niños el uso de ácido valpróico intravenoso es el medicamento de elección en casos excepcionales. El valproato de sodio IV debe ser usado solo cuando se haya realizado un balance de riesgo beneficio y preferiblemente como monoterapia.”

2. Adicionar la siguiente información en el ítem de precauciones y advertencias conforme lo conceptuado en Acta No. 19 de 2015 SEMPB numeral 3.4.4:

“Niñas / Mujeres Adolescentes / Mujeres en edad fértil / Embarazo El divalproato de sodio no debe utilizarse en niñas, en las adolescentes, en las mujeres de mujeres en edad fértil y embarazada a menos que otros posibles tratamientos alternativos sean ineficaces o no tolerados, debe tenerse en cuenta su alto potencial teratogénicos y el riesgo de trastornos del desarrollo en niños expuestos en el útero al valproato. El beneficio y el riesgo deben reconsiderarse cuidadosamente en las revisiones regulares de tratamiento, en la pubertad y cuando una mujer en edad fértil tratada con divalproato de sodio planea un embarazo, o si queda embarazada.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y ser informado de los riesgos asociados con el uso de divalproato de sodio durante el embarazo.

El divalproato de sodio está contraindicado como profilaxis de migraña en las mujeres embarazadas y en las mujeres en edad fértil, que no utilizan métodos anticonceptivos eficaces.

El prescriptor debe asegurarse de que la paciente se le proporciona información completa sobre los riesgos junto con los materiales pertinentes, como un folleto de información te, para mantener a su comprensión de los riesgos.

En particular, el prescriptor debe asegurarse de que el paciente entiende:

- La naturaleza y la magnitud de los riesgos de exposición durante el embarazo, en particular los riesgos teratogénicos y los riesgos de trastornos del desarrollo.
- La necesidad de utilizar métodos anticonceptivos eficaces.
- La necesidad de una revisión periódica del tratamiento.
- La necesidad de consultar rápidamente a su médico si está pensando en quedar en embarazo o si hay una posibilidad de embarazo.

En las mujeres que planean quedar embarazadas deben hacerse todos los esfuerzos para cambiar a un tratamiento alternativo antes de la concepción, si es posible.

Profilaxis de los ataques de migraña: En las mujeres que planean quedar embarazadas o que están embarazadas la terapia con valproato debería ser detenido.

La terapia de valproato sólo debe continuar después de una nueva evaluación de los beneficios y riesgos del tratamiento con valproato para la paciente por un médico experimentado en el tratamiento de la epilepsia o manía.”

3. Cambiar en el ítem de precauciones y advertencias la siguiente frase: “No se sabe si la monoterapia con topiramato está asociada con la hiperamonemia”, por la siguiente frase: “Se sabe que la monoterapia con topiramato se asocia con hiperamonemia.”. Conforme a lo conceptuado en Acta No. 19 de 2015 SEMPB numeral 3.4.4.
4. Ajustar la siguiente frase conforme lo conceptuado en Acta No. 19 de 2015 SEMPB numeral 3.4.4, de la siguiente manera:

“Se debe considerar discontinuar el topiramato en pacientes que desarrollen hipotermia, que puede manifestarse por una variedad de anormalidades clínicas incluyendo letargo, confusión, coma y alteraciones significativas en sistemas de órganos mayores como el cardiovascular o respiratorio. El manejo clínico debe incluir examen de niveles de amonio.”
5. Se requiere al interesado en el sentido de adicionar la información sobre embarazo, fertilidad y lactancia teratogenicidad y efectos sobre conducir vehículos u operar

maquinaria en el ítem de advertencias y precauciones de la siguiente manera conforme a la evidencia de las agencias de referencia de Francia y MHRA:

Fertilidad, embarazo y lactancia.

Tratamiento de la epilepsia:

- El valproato está contraindicado durante el embarazo, salvo que no exista una alternativa terapéutica adecuada.
- Valproato está contraindicado en mujeres en edad fértil a menos que se cumplan todas las condiciones del programa de prevención del embarazo.

Embarazo

Teratogenicidad y efectos sobre el neurodesarrollo.

El uso de valproato, ya sea como monoterapia o en combinación con otros fármacos antiepilépticos, se asocia frecuentemente con resultados anormales del embarazo. Los datos disponibles muestran un mayor riesgo de malformaciones congénitas importantes y trastornos del desarrollo neurológico, tanto en monoterapia como en terapia combinada con valproato, en comparación con la población no expuesta a valproato. Se ha demostrado que el valproato atraviesa la barrera placentaria en animales y humanos. En animales, se han demostrado efectos teratogénicos en ratones, ratas y conejos.

· Malformaciones congénitas

Un metanálisis (que incluye registros y estudios de cohortes) mostró que aproximadamente el 11% de los niños nacidos de madres epilépticas tratadas con monoterapia con valproato durante el embarazo tenían malformaciones congénitas importantes. Esto es mayor que el riesgo de malformaciones importantes que se encuentran en la población general (alrededor del 2-3%).

El riesgo de malformaciones congénitas importantes en niños expuestos *in útero* a una terapia antiepiléptica combinada que incluye valproato es mayor que el riesgo asociado a una terapia antiepiléptica combinada sin valproato.

Este riesgo depende de la dosis durante la monoterapia con valproato y los datos disponibles sugieren que depende de la dosis durante la terapia combinada con valproato. Sin embargo, no se pudo determinar ninguna dosis umbral que excluya este riesgo.

Los datos disponibles muestran una mayor incidencia de malformaciones menores y mayores. Las malformaciones encontradas con mayor frecuencia incluyen anomalías del cierre del tubo neural (del orden del 2 al 3%), dismorfismo facial, labio leporino y paladar hendido, craneoestenosis, malformaciones cardíacas, renales y urogenitales (en particular, hipospadias), malformaciones de las extremidades (en particular, aplasia bilateral del radio) y síndromes polimalformativos que afectan a diversas partes del cuerpo.

La exposición *intraútero* al valproato también puede provocar pérdida de audición o sordera debido a malformaciones del oído y/o de la nariz (efecto secundario) y/o toxicidad

directa sobre la función auditiva. Los casos describen sordera o pérdida auditiva unilateral y bilateral. No se han informado novedades en todos los casos. Cunado de reportaron los desenlaces, mayoría de casos no se recuperaron.

La exposición *intraútero* al valproato puede provocar malformaciones oculares (incluidos colobomas y microftalmia), que se han informado junto con otros defectos congénitos. Estas malformaciones oculares pueden afectar la capacidad visual.

· **Trastornos del neurodesarrollo**

Los estudios muestran que el valproato causa un mayor riesgo de trastornos del desarrollo neurológico en niños expuestos *en el útero*. El riesgo de trastornos del desarrollo neurológico (incluido el autismo) parece depender de la dosis cuando se utiliza valproato en monoterapia, pero los datos disponibles no permiten determinar una dosis que excluya este riesgo.

Cuando el valproato se administra en terapia combinada con otros fármacos antiepilépticos durante el embarazo, los riesgos de trastornos del desarrollo neurológico en el niño también aumentaron significativamente en comparación con los de la población general o los nacidos de madres epilépticas no tratadas.

El período de riesgo de estos efectos es incierto y no se puede excluir la posibilidad de riesgo durante todo el embarazo.

Cuando el valproato se administra como monoterapia, los estudios en niños preescolares expuestos *en el útero* al valproato muestran que hasta un 30-40% tienen retrasos en el desarrollo en la primera infancia, como retrasos en la adquisición del habla y la marcha, capacidades intelectuales reducidas, capacidades verbales reducidas (habla y comprensión), así como trastornos de la memoria.

El cociente intelectual (CI) medido en niños en edad escolar (6 años) expuestos *en el útero* al valproato es en promedio de 7 a 10 puntos menor que el de los niños expuestos a otros fármacos antiepilépticos. Aunque no se puede excluir el papel de los factores de confusión, hay pruebas de que esta disminución del coeficiente intelectual observada en niños expuestos *en el útero* es independiente del coeficiente intelectual materno.

Los datos sobre la evolución a largo plazo de estos trastornos son limitados.

Los datos disponibles de un estudio poblacional muestran que los niños expuestos *en el útero* al valproato tienen un mayor riesgo de sufrir trastornos del espectro autista (aproximadamente 3 veces más comunes) y autismo infantil (aproximadamente 5 veces más común), en comparación con los niños. población no expuesta en el estudio.

Los datos disponibles de otro estudio poblacional muestran que los niños expuestos *en el útero* al valproato tienen un mayor riesgo de desarrollar trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) (aproximadamente 1,5 veces más común), en comparación con la población no expuesta en el estudio.

Las mujeres en edad fértil

En mujeres en edad fértil no se debe utilizar el tratamiento con valproato sódico salvo en casos de ineficacia o intolerancia a otros tratamientos.

Si no es posible ningún otro tratamiento, valproato de sodio sólo se puede iniciar si se respeta el programa de prevención del embarazo, en particular:

- No están embarazadas (prueba de embarazo en plasma negativa con una sensibilidad de al menos 25 mUI/ml al inicio del tratamiento y a intervalos regulares durante el tratamiento);
- Que utilicen al menos un método anticonceptivo eficaz;
- Y que estén informados de los riesgos asociados al uso de valproato durante el embarazo.

En estas mujeres, la relación beneficio-riesgo debe reevaluarse cuidadosamente y a intervalos regulares durante el tratamiento (al menos una vez al año).

Medicamentos que contienen estrógenos

Los medicamentos que contienen estrógenos, incluidos los anticonceptivos hormonales que contienen estrógenos, pueden aumentar el aclaramiento de valproato, lo que podría provocar una reducción de la concentración sérica de valproato y potencialmente una reducción de su eficacia.

Si se planea un embarazo

En mujeres que estén considerando quedar embarazadas, un médico especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia debe reevaluar el tratamiento con valproato y considerar todas las opciones de tratamiento alternativas. Se debe hacer todo lo posible para cambiar a un tratamiento alternativo adecuado antes de la concepción y antes de suspender la anticoncepción. Si es imposible cambiar el tratamiento, la paciente debe recibir asesoramiento adicional sobre los riesgos que presenta el valproato para el feto para ayudarla a tomar una decisión informada sobre su plan familiar.

La suplementación con ácido fólico antes y al inicio del embarazo podría reducir el riesgo de desarrollar defectos del tubo neural inherentes a cualquier embarazo. A título informativo, los datos disponibles no demuestran ninguna acción preventiva del ácido fólico sobre las malformaciones relacionadas con el valproato.

Mujeres embarazadas

El valproato utilizado en el tratamiento de la epilepsia está contraindicado durante el embarazo a menos que no exista un tratamiento alternativo adecuado.

Si una mujer que usa valproato queda embarazada, se la debe derivar inmediatamente a un médico especialista para considerar todas las opciones terapéuticas alternativas.

Durante el embarazo, las convulsiones tónico-clónicas y el estado epiléptico con hipoxia en la madre pueden tener consecuencias graves e incluso mortales para la madre y el feto.

Si, en situaciones excepcionales, a pesar de los riesgos conocidos asociados con el uso de valproato durante el embarazo, y después de una evaluación cuidadosa de tratamientos

alternativos, es absolutamente necesario continuar con el valproato para controlar la epilepsia en una mujer embarazada:

- es imprescindible utilizar la dosis mínima eficaz,
- se recomienda dividir la dosis diaria en varias tomas más pequeñas a lo largo del día. Puede ser preferible el uso de una formulación de liberación sostenida a otras formulaciones para evitar picos plasmáticos.

Todas las pacientes cuyo embarazo haya estado expuesta al valproato y sus parejas deben ser remitidas a un médico especializado o con experiencia en teratología para evaluación y asesoramiento respecto del embarazo expuesto:

- Se debe establecer un seguimiento prenatal especializado para detectar posibles anomalías que afecten al tubo neural u otras malformaciones;

Antes del parto

Realizar una evaluación de la coagulación que incluya un recuento de plaquetas, una dosis de fibrinógeno y un tiempo de coagulación (Tiempo de cefalina activada: APTT) en la madre antes del parto.

Riesgo en el recién nacido

· Se han notificado casos muy raros de síndrome hemorrágico en recién nacidos de madres tratadas con valproato durante el embarazo. Este síndrome hemorrágico está relacionado con trombocitopenia, hipofibrinogenemia y/o reducción de otros factores de coagulación. También se ha informado de afibrinogenemia que puede ser fatal. Sin embargo, este síndrome debe distinguirse de la deficiencia del factor de vitamina K inducida por fenobarbital e inductores enzimáticos. Una evaluación normal de la hemostasia en la madre no descarta anomalías de la hemostasia en el recién nacido. Por lo tanto, al nacer se realizará en los recién nacidos una evaluación que incluye recuento de plaquetas, medición de fibrinógeno, pruebas y factores de coagulación.

· Se han notificado casos de hipoglucemia en recién nacidos de madres tratadas con valproato durante el tercer trimestre del embarazo.

· Se han notificado casos de hipotiroidismo en recién nacidos de madres tratadas con valproato durante el embarazo.

· El síndrome de abstinencia (especialmente agitación, irritabilidad, hiperexcitabilidad, nerviosismo, hipercinesia, alteraciones del tono, temblores, convulsiones y alteraciones de la alimentación) puede ocurrir en recién nacidos de madres tratadas con valproato durante el tercer trimestre del embarazo.

Seguimiento posnatal/infantil

En caso de exposición durante el embarazo, se debe establecer una estrecha vigilancia del desarrollo neuroconductual del niño y se debe implementar la atención adecuada lo antes posible si es necesario.

Hombres en edad fértil:

Riesgo para los niños nacidos de padres tratados con valproato

Los datos de un estudio retrospectivo realizado sobre la base de registros escandinavos sugieren un mayor riesgo de trastornos del desarrollo neurológico en niños (de 0 a 11 años) cuyo padre fue tratado con valproato en los 3 meses anteriores a la concepción en comparación con aquellos cuyo padre fue tratado con lamotrigina o levetiracetam.

Las limitaciones de este estudio no nos permiten concluir sobre este riesgo potencial en esta etapa y se necesitan datos adicionales.

Como medida de precaución, el prescriptor debe informar a las pacientes en edad fértil de este riesgo potencial.

Debe discutir con ellos:

- la necesidad de implementar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento y al menos tres meses después de suspenderlo,
- la posibilidad de alternativas terapéuticas para pacientes que planean concebir un hijo,
- no donar esperma durante el tratamiento con valproato y al menos tres meses después de finalizar el tratamiento.

Se desconoce el riesgo de trastornos del desarrollo neurológico en niños concebidos por padres que suspenden el valproato más de tres meses antes de la concepción.

Lactancia

El valproato se excreta en la leche materna en una concentración entre el 1% y el 10% de los niveles séricos maternos. Se han observado trastornos hematológicos en recién nacidos/lactantes amamantados por mujeres que reciben tratamiento.

La decisión de interrumpir la lactancia o suspender el tratamiento con VALPROATO SÓDICO debe tener en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Fertilidad

Se han notificado casos de amenorrea, ovarios poliquísticos y niveles elevados de testosterona en mujeres tratadas con valproato. En los hombres, la administración de valproato también puede perjudicar la fertilidad (disminución de la motilidad de los espermatozoides en particular). En algunos casos, estos trastornos de la fertilidad son reversibles después de al menos 3 meses de suspender el tratamiento. En un número limitado de casos, se ha informado que una reducción significativa de la dosis puede mejorar la fertilidad. Sin embargo, en otros casos se desconoce la reversibilidad de estos trastornos de la fertilidad masculina.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Se llama la atención, especialmente entre conductores de vehículos y usuarios de máquinas, sobre el riesgo de somnolencia, especialmente en el caso de terapia combinada con anticonvulsivos o combinación con otros medicamentos que pueden aumentar la somnolencia.

**3.1.9.3 PREGALEX ® COMPRIMIDOS 75 MG
PREGALEX ® COMPRIMIDOS 150 MG**

Expediente : 20039987
20033708
Radicado : 20221140285 / 20231325467
20221140282 / 20231325468
Fecha : 07/12/2023
Interesado : GRÜNENTHAL COLOMBIANA S.A.

Composición:

- Cada tableta contiene pregabalina 75 mg
- Cada tableta contiene pregabalina 150,0 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Coadyuvante de convulsiones parciales, con o sin generalización secundaria, en pacientes a partir de los 12 años de edad. Tratamiento del dolor neuropático periférico en adultos. Tratamiento del dolor neuropático central en adultos. Manejo de fibromialgia. Manejo del trastorno de la ansiedad generalizada (tag).

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023009831 y Auto No. 2023009092, emitido mediante Acta No. 05 de 2023 SEM numeral 3.1.9.7, para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Inserto Versión 5.0 del 26/11/2021, allegado mediante radicado No. 20231325467 y 20231325468
- Información para prescribir versión CCDS Versión 10.0 del 26/11/2021, allegado mediante radicado No. 20231325467 y 20231325468

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20221140285 / 20231325467 y 20221140282 / 20231325468 se solicita evaluación y aprobación de modificación de dosificación / posología, precauciones y advertencias, reacciones adversas, inserto Versión 5.0 del 26/11/2021 e información para prescribir versión CCDS Versión 10.0 del 26/11/2021, para el principio activo pregabalina 75 mg y 150 mg tableta.

La Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas, teniendo en cuenta que el interesado se acoge a lo conceptuado en el Acta No. 05 de 2023 SEM numeral 3.1.9.7.

Nueva dosificación:

Posología y forma de administración

Pregalex® se administra por vía oral con o sin alimentos.

El rango de dosis es de 150 a 600 mg por día administrado en dos o tres dosis divididas.

Dolor neuropático asociado con neuropatía periférica diabética

La dosis máxima recomendada de Pregalex® es de 100 mg tres veces al día (300 mg/día). El tratamiento con pregabalina puede iniciarse con una dosis de 150 mg al día administrada en dos o tres dosis divididas. En función de la respuesta y la tolerabilidad de cada paciente para pacientes con depuración de creatinina de al menos 60 mL/min. Empezar la dosificación en 50 mg tres veces al día (150 mg/día). La dosis se puede aumentar a 300 mg/día en un intervalo de 3 a 7 días y, si es necesario, a una dosis máxima de 600 mg al día tras un intervalo adicional de 7 días en función de la eficacia y la tolerabilidad. Debido a que pregabalina se elimina principalmente por vía renal, ajustar la dosis en pacientes con función renal deteriorada.

Epilepsia

El tratamiento con pregabalina puede iniciarse con una dosis de 150 mg al día administrada en dos o tres dosis divididas. En función de la respuesta individual del paciente y de la tolerabilidad, la dosis puede aumentarse a 300 mg al día después de una semana. La dosis máxima de 600 mg al día puede alcanzarse después de una semana adicional.

Neuralgia posherpética

La dosis recomendada de Pregalex® es de 75 a 150 mg dos veces al día, o de 50 a 100 mg tres veces al día (150 a 300 mg/día) para pacientes con depuración de creatinina de al menos 60 mL/min. Empezar la dosificación en 75 mg dos veces al día, o en 50 mg tres veces al día (150 mg/día). La dosis se puede aumentar a 300 mg/día en 1 semana en función de la eficacia y la tolerabilidad. Debido a que pregabalina se elimina principalmente por vía renal, ajustar la dosis en pacientes con función renal deteriorada.

Los pacientes que no experimentan un alivio suficiente del dolor después de 2 a 4 semanas de tratamiento con 300 mg/día y que son capaces de tolerar Pregalex®, pueden recibir dosis de hasta 300 mg dos veces al día, o de 200 mg tres veces al día (600 mg/día). Debido a las reacciones adversas dependientes de la dosis y a la mayor tasa de suspensión del tratamiento debido a reacciones adversas, se recomienda administrar dosis superiores a 300 mg/día solo para aquellos pacientes que tienen dolor en curso y que toleran 300 mg al día.

Tratamiento adyuvante para pacientes adultos con convulsiones de inicio parcial

Pregabalina en dosis de 150 a 600 mg/día ha demostrado ser eficaz como tratamiento adyuvante en el tratamiento de convulsiones de inicio parcial en adultos. Tanto el perfil de eficacia como el de eventos adversos de pregabalina han demostrado estar relacionados con la dosis. Administrar la dosis diaria total en dos o tres dosis divididas. En general, se recomienda que los pacientes comiencen con una dosis diaria total no mayor de 150 mg/día (75 mg dos veces al día, o 50 mg tres veces al día). En función de la respuesta y la tolerabilidad individual del paciente, la dosis se puede aumentar hasta una dosis máxima de 600 mg/día.

Debido a que pregabalina se elimina principalmente por vía renal, ajustar la dosis en pacientes con función renal deteriorada.

El efecto de la tasa de aumento escalonado de la dosis sobre la tolerabilidad de pregabalina no se ha estudiado formalmente.

La eficacia del tratamiento adyuvante con Pregalex® en pacientes que toman gabapentina no ha sido evaluada en ensayos clínicos controlados. En consecuencia, no se pueden ofrecer recomendaciones de dosificación para el uso de Pregalex® con gabapentina.

Control de fibromialgia

La dosis recomendada de Pregalex® para fibromialgia es de 300 a 450 mg/día. Empezar la dosificación en 75 mg dos veces al día (150 mg / día). La dosis se puede aumentar a 150 mg dos veces al día (300 mg/día) en 1 semana en función de la eficacia y la tolerabilidad. Los pacientes que no experimentan un beneficio suficiente con una dosis de 300 mg/día pueden aumentarla a 225 mg dos veces al día (450 mg/día). Aunque también se estudiaron dosis de 600 mg/día de pregabalina, no existe evidencia de que esta dosis proporcione un beneficio adicional y además esta dosis fue bien tolerada en menor proporción. Debido a las reacciones adversas dependientes de la dosis, no se recomienda el tratamiento con dosis superiores a 450 mg/día [ver Reacciones Adversas]. Debido a que pregabalina se elimina principalmente por vía renal, ajustar la dosis en pacientes con función renal deteriorada.

Dolor neuropático asociado con lesiones de médula espinal

El rango de dosis recomendado de Pregalex® para el tratamiento de dolor neuropático asociado con lesiones de médula espinal es de 150 a 600 mg/día. La dosis inicial recomendada es de 75 mg dos veces al día (150 mg/día). La dosis se puede aumentar a 150 mg dos veces al día (300 mg/día) en 1 semana en función de la eficacia y la tolerabilidad. Los pacientes que no experimentan un alivio suficiente del dolor después de 2 a 3 semanas de tratamiento con 150 mg dos veces al día y que toleran Pregalex®, puede recibir dosis de hasta 300 mg dos veces al día. Debido a que pregabalina se elimina principalmente por vía renal, ajustar la dosis en pacientes con función renal deteriorada.

Trastorno de Ansiedad Generalizada

El rango de dosis es de 150 a 600 mg al día, dividiendo su administración en dos o tres tomas. Se debe reevaluar de forma periódica la necesidad del tratamiento. El tratamiento con pregabalina se puede iniciar con una dosis de 150 mg al día. En función de la respuesta y tolerabilidad individual de cada paciente, la dosis se puede incrementar a 300 mg al día después de una semana. Tras una semana adicional, la dosis se puede incrementar a 450 mg al día. La dosis máxima que se puede alcanzar, después de una semana adicional, es de 600 mg al día.

Interrupción del tratamiento con pregabalina

De acuerdo con la práctica clínica actual, si se tiene que interrumpir el tratamiento con pregabalina se deberá hacer de forma gradual durante un periodo mínimo de 1 semana independientemente de la indicación.

Pacientes con insuficiencia renal

Debido a las reacciones adversas dependientes de la dosis y a que Pregalex® se elimina principalmente por vía renal, ajustar la dosis en pacientes con función renal deteriorada. Para pacientes con insuficiencia renal, basar el ajuste de la dosis en la depuración de creatinina (DEcr), como se indica en el Cuadro 1. A fin de utilizar este cuadro de dosificación, se necesita una estimación de la DEcr del paciente en mL/min. La DEcr en mL/min se puede calcular a partir de la determinación de creatinina sérica (mg/dL) utilizando la ecuación de Cockcroft y Gault:

$$DEcr = \frac{[140 - \text{edad (años)}] \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dL)}} \quad \begin{matrix} (\times 0.85 & \text{para} & \text{pacientes} \\ & \text{mujeres}) \end{matrix}$$

Luego, consultar la sección de Posología y Administración para determinar la dosis diaria total recomendada basada en la indicación para un paciente con función renal normal (DEcr ≥ 60 mL/min). Después, consultar la Tabla 1 para determinar la dosis ajustada renal correspondiente.

(Por ejemplo: Un paciente que inicia el tratamiento con Pregalex para neuralgia posherpética y que tiene una función renal normal (DEcr ≥ 60 mL/min) recibe una dosis diaria total de 150 mg/día de pregabalina. Por lo tanto, un paciente con una función renal deteriorada y con una DEcr de 50 mL/min recibiría una dosis diaria total de 75 mg/día de pregabalina administrada en dos o tres dosis divididas.)

La pregabalina se elimina eficazmente del plasma mediante hemodiálisis (50% del fármaco en 4 horas). Para los pacientes sometidos a hemodiálisis, ajustar la dosis diaria de pregabalina según su función renal. Además del ajuste de la dosis diaria, administrar una dosis suplementaria inmediatamente después de cada tratamiento de hemodiálisis de 4 horas (ver en Tabla 1).

Tabla 1. Ajuste de dosis de pregabalina de acuerdo con la función renal

Depuración de creatinina (DEcr) (mL/min)	Dosis diaria total de pregabalina (mg/día)*		Régimen de dosificación
	Dosis de inicio	Dosis máxima diaria (mg/día)	
≥60	150	600	DDD o TDD
≥30- <60	75	300	DDD o TDD
≥15- <30	25-50	150	DU o DDD
<15	25	75	DU
Dosis suplementaria después de hemodiálisis (mg)†			
	25	100	DU

TDD = tres dosis divididas; DDD = dos dosis divididas; DU = dosis única diaria.

*La dosis diaria total (mg/día) se debe dividir tal como se indica en el régimen de dosificación para obtener mg/dosis.

†La dosis suplementaria es una dosis única adicional.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con la función hepática alterada

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Pregabalina en niños menores de 12 años ni en adolescentes (de 12 a 17 años de edad). No hay datos disponibles. Los datos actualmente disponibles se describen en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2, pero no se puede hacer una recomendación posológica.

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años de edad)

Los pacientes de edad avanzada pueden precisar una reducción de la dosis de pregabalina debido a la disminución de la función renal (ver Pacientes con alteración renal ver sección 5.2).

En estudios clínicos controlados de pregabalina sobre dolor neuropático asociado con neuropatía periférica diabética, 246 pacientes tenían de 65 a 74 años de edad, y 73 pacientes tenían 75 años de edad o más.

En estudios clínicos controlados de pregabalina sobre epilepsia, sólo 10 pacientes tenían de 65 a 74 años de edad, y 2 pacientes tenían de 75 años de edad o más.

No se observaron diferencias generales en la seguridad y la eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes.

En estudios clínicos controlados de pregabalina sobre fibromialgia, 106 pacientes tenían 65 años de edad o más. Aunque el perfil de reacciones adversas fue similar entre los dos grupos de edad, las siguientes reacciones adversas neurológicas fueron más frecuentes en pacientes de 65 años de edad o mayores: mareos, visión borrosa, alteración del equilibrio, temblores, confusión, falta de coordinación, y letargo. Pregabalina se excreta principalmente por el riñón y el riesgo de reacciones tóxicas a pregabalina puede ser mayor en pacientes con deterioro de la función renal. Debido a que pregabalina se elimina principalmente por vía renal, es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada con insuficiencia renal.

Aunque la dosis de 600 mg/d fue estudiada, no existe evidencia de que confiera beneficio adicional y fue menos tolerada. En vista de que los efectos adversos son dosis dependientes, el tratamiento con dosis por encima de 300 mg/día, no se recomienda.

Método de administración

Pregalex® puede ser tomada con o sin alimentos

Pregalex® es para uso oral

Nuevas precauciones y advertencias:

Pacientes diabéticos

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

Reacciones de hipersensibilidad

Angioedema

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

Reacciones adversas cutáneas graves

En raras ocasiones se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCARs), como el síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y la necrólisis epidérmica tóxica (TEN), que pueden poner en peligro la vida o ser mortales. Se han notificado raramente asociadas a el tratamiento con pregabalina. En el momento de la prescripción, los pacientes deben ser advertidos de los signos y síntomas y se debe vigilar estrechamente la aparición de reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas sugestivos de estas reacciones, se debe retirar inmediatamente la pregabalina y considerar un tratamiento alternativo (según proceda).

Depresión respiratoria

Existe evidencia de informes de casos, estudios en humanos y estudios en animales que asocian pregabalina con depresión respiratoria grave, potencialmente mortal o mortal cuando se coadministra con depresores del sistema nervioso central (SNC), incluidos los opioides, o en el contexto de una enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) que disminuye la función pulmonar o insuficiencia respiratoria subyacente. Además, los adultos mayores corren un riesgo más alto. En estos pacientes puede ser necesario ajustar la dosis.

Cuando se toma la decisión de prescribir conjuntamente pregabalina con otro depresor del SNC, en particular un opioide, o prescribir pregabalina a pacientes con insuficiencia respiratoria subyacente, se deberá vigilar a los pacientes debido a los síntomas de depresión respiratoria y sedación, además debe considerar iniciar pregabalina en una dosis baja.

El manejo de la depresión respiratoria puede incluir observación cercana, medidas de apoyo y reducción o abstenerse de usar depresores del SNC (incluido pregabalina).

Existe evidencia más limitada de informes de casos, estudios en animales y estudios en humanos que asocian pregabalina con depresión respiratoria grave.

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

El tratamiento con pregabalina se ha asociado a mareos y somnolencia, lo cual podría incrementar los casos de lesiones accidentales (caídas) en la población de pacientes de

edad avanzada. Asimismo, se han notificado, durante el periodo post-comercialización, casos de pérdida de conocimiento, confusión y deterioro mental. Por tanto, se debe aconsejar a los pacientes que tengan precaución hasta que se familiaricen con los potenciales efectos del medicamento.

Efectos relacionados con la visión

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

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

Insuficiencia renal

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

Retirada de la medicación antiepiléptica concomitante

No hay datos suficientes que permitan suprimir la medicación antiepiléptica concomitante, tras alcanzar el control de las crisis con pregabalina en el tratamiento combinado, para lograr la monoterapia con pregabalina.

Síntomas de retirada

En algunos pacientes se han observado síntomas de retirada tras la interrupción del tratamiento con pregabalina tanto a corto como a largo plazo. Se han mencionado los siguientes acontecimientos: insomnio, dolor de cabeza, náuseas, ansiedad, diarrea, síndrome gripal, nerviosismo, depresión, dolor, convulsiones, hiperhidrosis y mareos. Se debe informar al paciente sobre esto al inicio del tratamiento. Durante el tratamiento con pregabalina, o al poco tiempo de interrumpir el tratamiento con pregabalina, pueden aparecer convulsiones, incluyendo estatus epiléptico y convulsiones de tipo gran mal. Con respecto a la interrupción del tratamiento de pregabalina a largo plazo, los datos sugieren que la incidencia y gravedad de los síntomas de retirada pueden estar relacionadas con la dosis.

Insuficiencia cardíaca congestiva

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

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

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

Pensamientos y comportamientos suicidas

Se han notificado casos de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con medicamentos antiepilépticos en distintas indicaciones. Un metaanálisis de ensayos clínicos controlados con placebo, aleatorizados, con fármacos antiepilépticos, ha mostrado también un pequeño aumento del riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. Se desconoce el mecanismo por el que se produce este riesgo, y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un incremento del riesgo con pregabalina. Por tanto, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de pensamientos y comportamientos suicidas, y debe considerarse el tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que consulten a su médico si aparecen pensamientos y comportamientos suicidas.

Disminución de la funcionalidad del tracto gastrointestinal inferior

Durante el periodo post-comercialización se han notificado casos relacionados con la disminución de la funcionalidad del tracto gastrointestinal inferior (ej. obstrucción intestinal, íleo paralítico, estreñimiento) al administrarse pregabalina conjuntamente con medicamentos con potencial para producir estreñimiento, como los analgésicos opioides. En caso de que se vayan a administrar en combinación pregabalina y opioides, debe considerarse la utilización de medidas para evitar el estreñimiento (especialmente en mujeres y pacientes de edad avanzada).

Uso incorrecto, potencial de abuso o dependencia

Se han notificado casos de uso incorrecto, abuso o dependencia. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de abuso de sustancias, y los pacientes han de ser monitorizados para detectar síntomas de uso incorrecto, abuso o dependencia con pregabalina (se han notificado casos de tolerancia, aumento de la dosis, búsqueda compulsiva de drogas).

Encefalopatía

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

Intolerancia a la lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

Aumento de peso

El tratamiento con Pregalex® puede causar aumento de peso. En ensayos clínicos controlados de pregabalina de hasta 14 semanas se observó un aumento de 7% o más en el peso basal del 9% de los pacientes tratados con pregabalina y del 2% de los pacientes tratados con placebo. Pocos pacientes tratados con pregabalina (0.3%) se retiraron de los ensayos controlados debido al aumento de peso. El aumento de peso asociado con pregabalina estaba relacionado con la dosis y la duración de la exposición, pero no con el IMC basal, género o edad. El aumento de peso no se limitó a los pacientes con edema.

Aunque en los estudios controlados a corto plazo el aumento de peso no se asoció con cambios clínicamente importantes en la presión arterial, se desconocen los efectos cardiovasculares a largo plazo del aumento de peso asociado con pregabalina.

Entre los pacientes diabéticos, los pacientes tratados con pregabalina aumentaron un promedio de 1.6 kg (rango: -16 a 16 kg), en comparación con un aumento de peso promedio de 0.3 kg (rango: -10 a 9 Kg) en los pacientes tratados con placebo. En una cohorte de 333 pacientes diabéticos que recibieron pregabalina durante al menos 2 años, el aumento de peso promedio fue de 5.2 kg.

Si bien los efectos del aumento de peso asociado con pregabalina sobre el control glucémico no se han evaluado sistemáticamente; en ensayos clínicos de etiqueta abierta controlados y a largo plazo con pacientes diabéticos, el tratamiento con pregabalina no parece estar asociado con la pérdida de control glucémico (medido por HbA1C).

Aumento de la creatina quinasa

El tratamiento con pregabalina se asoció con el aumento de la creatina quinasa. Los cambios medios en la creatina quinasa desde el valor basal hasta el valor máximo fueron 60 U/L en los pacientes tratados con pregabalina y 28 U/L en los pacientes tratados con placebo. En todos los ensayos controlados realizados en múltiples poblaciones de pacientes, el 1.5% de los pacientes tratados con pregabalina y el 0.7% de los pacientes con placebo registró un valor de creatina quinasa igual a por lo menos tres veces el límite superior normal. Tres pacientes tratados con pregabalina informaron eventos de rhabdomiólisis en los ensayos clínicos previos a la comercialización.

La relación entre estos eventos de miopatía y pregabalina no se conoce por completo debido a que los casos informados presentaron factores que pudieron haber causado o contribuido al desarrollo de estos eventos. Indicar a los pacientes que comuniquen rápidamente cualquier dolor muscular, sensibilidad, o debilidad inexplicable, especialmente si estos síntomas musculares están acompañados por malestar o fiebre. Suspender el tratamiento con Pregalex® si se diagnostica o sospecha un evento de miopatía o si se registran niveles de creatina quinasa marcadamente elevados.

Disminución del recuento de plaquetas

El tratamiento con pregabalina se asoció con una disminución en el recuento de plaquetas. Los pacientes tratados con pregabalina experimentaron una disminución máxima media en el recuento de plaquetas de $20 \times 10^3/\mu\text{L}$, en comparación con $11 \times 10^3/\mu\text{L}$ en los

pacientes tratados con placebo. En la base de datos global de estudios clínicos controlados, el 2% de los pacientes tratados con placebo y el 3% de los pacientes tratados con pregabalina experimentaron una disminución potencial clínicamente significativa en las plaquetas, que se determinó como 20% por debajo del valor basal y $<150 \times 10^3/\mu\text{L}$. Un único paciente tratado con pregabalina desarrolló trombocitopenia grave con un recuento de plaquetas inferior a $20 \times 10^3/\mu\text{L}$. En los ensayos controlados randomizados, pregabalina no se asoció con un aumento de las reacciones adversas relacionadas con el sangrado.

Prolongación del intervalo PR

El tratamiento con pregabalina se asoció con una prolongación del intervalo PR. En los análisis de datos de ECG de ensayos clínicos, el aumento medio del intervalo PR fue de 3 a 6 ms para dosis de pregabalina ≥ 300 mg/día. Esta diferencia de cambio media no se asoció con un mayor riesgo de un aumento $\geq 25\%$ de PR con respecto al valor inicial, un aumento del porcentaje de pacientes con un valor de PR > 200 msec durante el tratamiento, o con un mayor riesgo de reacciones adversas de bloqueo AV de segundo o tercer grado.

Los análisis de subgrupos no revelaron un mayor riesgo de prolongación de PR en pacientes con una prolongación basal de PR o en pacientes que tomaron otros medicamentos que prolongaban el PR. Sin embargo, estos análisis no se pueden considerar definitivos debido al número limitado de pacientes en estas categorías.

Uso concomitante con opioides

Se recomienda tener precaución al prescribir pregabalina de forma concomitante con opioides debido al riesgo de depresión del SNC (ver sección 4.5). En un estudio de casos y controles de usuarios de opioides, los pacientes que tomaron pregabalina de forma concomitante con un opioide tuvieron un mayor riesgo de muerte relacionada con los opioides en comparación con el uso de opioides solo (odds ratio ajustado [aOR], 1,68 [IC 95%, 1,19 - 2,36]). Este aumento del riesgo se observó con dosis bajas de pregabalina (≤ 300 mg, aOR 1,52 [IC del 95%, 1,04 - 2,22]) y hubo una tendencia a un mayor riesgo con dosis altas de pregabalina (> 300 mg, aOR 2,51 [IC del 95%, 1,24 - 5,06]).

Pregalex® 150mg contiene colorante tartrazina, que puede producir reacciones alérgicas de tipo angioedema, asma urticaria y shock anafiláctico.

Pregabalina puede causar edema periférico. Se recomienda precaución cuando se co-administre con agentes antidiabéticos tipo tiazolidinediona.

Fertilidad, Embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en hombres y mujeres

Como se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos, se deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces en mujeres en edad fértil.

El uso de pregabalina en el primer trimestre del embarazo puede causar anomalías congénitas graves en el feto. No debe utilizarse pregabalina durante el embarazo a no ser que el beneficio para la madre supere claramente el riesgo potencial para el feto. Las

mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento.

Embarazo

Riesgo relacionado con la epilepsia y los medicamentos antiepilépticos en general

El riesgo de malformaciones congénitas se multiplica por 2 o 3 en los hijos de madres tratadas con un medicamento antiepiléptico. Los más frecuentes son el labio leporino, las malformaciones cardiovasculares y los defectos del tubo neural. El tratamiento con múltiples medicamentos antiepilépticos puede asociarse a un mayor riesgo de malformaciones congénitas que la monoterapia, por lo que es importante que se practique la monoterapia siempre que sea posible. Se debe aconsejar a las mujeres que puedan quedar embarazadas o que estén en edad fértil y se debe revisar la necesidad del tratamiento antiepiléptico cuando una mujer esté planeando quedar embarazada. No se debe interrumpir el tratamiento antiepiléptico de forma repentina, ya que esto puede dar lugar a crisis epilépticas, que podrían tener graves consecuencias tanto para la madre como para el niño.

Riesgo relacionado con la pregabalina

Existe una cantidad limitada de datos sobre el uso de pregabalina en mujeres embarazadas. Un estudio de cohorte basado en la población de 2.712 embarazos expuestos a la pregabalina indica un ligero aumento del riesgo de malformaciones congénitas mayores asociado al uso de pregabalina en el embarazo. Sin embargo, este estudio estaba sujeto a algunas limitaciones y se necesitan más datos para llegar a una conclusión definitiva.

Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos.

Pregabalina no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario (si el beneficio para la madre es claramente superior al riesgo potencial para el feto).

Lactancia

Pregabalina se excreta por leche materna. El efecto de pregabalina sobre el recién nacido/infante es desconocido. Debe tomarse la decisión de interrumpir la lactancia o la terapia con pregabalina teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

Fertilidad

No hay datos clínicos sobre el efecto de pregabalina sobre la fertilidad de la mujer. En un ensayo clínico realizado para evaluar el efecto de pregabalina sobre la movilidad de los espermatozoides se expuso a varones sanos a dosis de pregabalina de 600mg/día. Después de 3 meses de tratamiento, no se observaron efectos sobre la movilidad de los espermatozoides. Un estudio de fertilidad realizado en ratas hembra ha mostrado efectos adversos sobre la reproducción. Estudios de fertilidad en ratas macho han mostrado

efectos adversos sobre la reproducción y sobre el desarrollo. La relevancia clínica de estos hallazgos se desconoce.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de pregabalina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede ser reducida o moderada. Pregabalina puede causar mareos y somnolencia por lo que puede afectar la capacidad de conducir o para utilizar máquinas. Se aconseja a los pacientes que no conduzcan, manejen maquinaria pesada o realicen otras actividades potencialmente peligrosas hasta que se sepa si este medicamento afecta su capacidad para realizar estas actividades.

Nuevas reacciones adversas:

El programa clínico de pregabalina incluyó a más de 8.900 pacientes que fueron expuestos a pregabalina, de los que más de 5.600 participaron en ensayos doble ciego controlados con placebo.

Las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia fueron mareos y somnolencia. Generalmente, las reacciones adversas fueron de intensidad de leve a moderada. En todos los estudios controlados, la tasa de abandono a causa de reacciones adversas fue del 12% para pacientes que estaban recibiendo pregabalina y del 5% para pacientes que recibieron placebo. Las reacciones adversas que con más frecuencia dieron lugar a una interrupción del tratamiento en los grupos tratados con pregabalina fueron mareos y somnolencia.

En la tabla 2 siguiente se relacionan todas las reacciones adversas, que tuvieron lugar con una incidencia superior a la detectada con placebo y en más de un paciente, ordenadas por sistema y frecuencia [muy frecuentes (≥ 10); frecuentes (≥ 100 a $< 1/10$); poco frecuentes (≥ 1.000 a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)]. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Las reacciones adversas enumeradas también pueden estar relacionadas con la enfermedad subyacente y/o con la medicación que se administra al mismo tiempo.

En el tratamiento del dolor neuropático central debido a una lesión de la médula espinal, la incidencia de reacciones adversas en general, reacciones adversas del SNC y especialmente somnolencia aumentó.

Las reacciones adversas adicionales notificadas durante la experiencia post-comercialización se incluyen en la siguiente tabla en cursiva.

Tabla 2 Reacciones adversas con pregabalina

Clasificación por sistemas y órganos	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	
<u>Frecuentes</u>	Nasofaringitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
<u>Poco frecuentes:</u>	Neutropenia
Trastornos del sistema inmunológico	
<u>Poco frecuentes:</u>	Hipersensibilidad
<u>Raras:</u>	Angioedema, reacción alérgica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
<u>Frecuentes:</u>	Aumento del apetito
<u>Poco frecuentes:</u>	Anorexia, hipoglucemia
Trastornos psiquiátricos	
<u>Frecuentes:</u>	Estado de ánimo eufórico, confusión, irritabilidad, desorientación, insomnio, libido disminuida
<u>Poco frecuentes:</u>	Alucinaciones, crisis de angustia, inquietud, agitación, depresión, estado de ánimo depresivo, estado de ánimo elevado, agresión, cambios del estado de ánimo, despersonalización, dificultad de expresión, sueños anormales, libido aumentada, anorgasmia, apatía

<u>Raras</u>	Desinhibición, comportamiento suicidas, pensamientos suicidas.
<u>No conocido:</u>	Drogodependencia
Trastornos del sistema nervioso	
<u>Muy frecuentes</u>	Mareos, somnolencia, cefalea
<u>Frecuentes:</u>	Ataxia, coordinación anormal, temblor, disartria, amnesia, alteración de la memoria, alteración de la atención, parestesia, hipoestesia, sedación, alteración del equilibrio, letargo
<u>Poco frecuentes</u>	Síncope, estupor, mioclonos, <i>pérdida de conciencia</i> , hiperactividad psicomotora, discinesia, mareo postural, temblor de intención, nistagmo, trastorno cognitivo, <i>deterioro mental</i> , trastorno del habla, hiporreflexia, hiperestesia, sensación de ardor, ageusia, <i>malestar general</i>
<u>Raras:</u>	<i>Convulsiones</i> , parosmia, hipocinesia, disgrafía <i>Parkinsonismo</i>
Trastornos oculares	
<u>Frecuentes:</u>	Visión borrosa, diplopía
<u>Poco frecuentes</u>	Pérdida de la visión periférica, alteración de la visión, hinchazón ocular, defecto del campo visual, agudeza visual disminuida, dolor ocular, astenopia, fotopsia, ojo seco, aumento del lagrimeo, irritación ocular
<u>Raras</u>	<i>Pérdida de la visión</i> , <i>queratitis</i> , oscilopsia, alteración visual de la percepción de profundidad, midriasis, estrabismo, brillo visual
Trastornos del oído y del laberinto	
<u>Frecuentes</u>	Vértigo
<u>Poco frecuentes</u>	Hiperacusia
Trastornos cardíacos	
<u>Poco frecuentes:</u>	Taquicardia, bloqueo auriculoventricular de primer grado, bradicardia sinusal, <i>insuficiencia cardíaca congestiva</i>
<u>Raras:</u>	<i>Prolongación del intervalo QT</i> , taquicardia sinusal, arritmia sinusal
Trastornos vasculares	

<u>Poco frecuentes:</u>	Hipotensión, hipertensión, sofocos, rubefacción, frialdad periférica
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
<u>Poco frecuentes</u>	Disnea, epistaxis, tos, congestión nasal, rinitis, ronquidos, sequedad nasal
<u>Raras</u>	Edema pulmonar, sensación de opresión en la garganta
<u>No conocido</u>	Depresión respiratoria
Trastornos gastrointestinales	
<u>Frecuentes:</u>	Vómitos, náuseas, estreñimiento, diarrea, flatulencia, distensión abdominal, boca seca
<u>Poco frecuentes</u>	Enfermedad por reflujo gastroesofágico, hipersecreción salival, hipoestesia oral
<u>Raras:</u>	Ascitis, pancreatitis, lengua hinchada, disfagia
Trastornos hepatobiliares	
<u>Frecuentes:</u>	enzimas hepáticas elevadas*
<u>Poco frecuentes</u>	ictericia
<u>Raras</u>	Insuficiencia hepática, hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
<u>Poco frecuentes</u>	Erupción papular, urticaria, hiperhidrosis, prurito
<u>Raras:</u>	Síndrome de Stevens Johnson, sudor frío, Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
<u>Frecuentes:</u>	Calambres musculares, artralgia, dolor de espalda, dolor en las extremidades, espasmo cervical
<u>Poco frecuentes</u>	Hinchazón articular, mialgia, sacudidas musculares, dolor de cuello, rigidez muscular
<u>Raras</u>	Rabdomiólisis
Trastornos renales y urinarios	
<u>Poco frecuentes</u>	Incontinencia urinaria, disuria

<u>Raras</u>	Insuficiencia renal, oliguria, <i>retención urinaria</i>
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
<u>Frecuentes</u>	Disfunción eréctil
<u>Poco frecuentes</u>	Disfunción sexual, eyaculación retardada, dismenorrea, dolor de mama
<u>Raras</u>	Amenorrea, secreción mamaria, aumento de tamaño de la mama, <i>ginecomastia</i>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
<u>Frecuentes</u>	Edema periférico, edema, marcha anormal, caídas, sensación de embriaguez, sensación anormal, fatiga
<u>Poco frecuentes</u>	Edema generalizado, <i>edema facial</i> , opresión en el pecho, dolor, pirexia, sed, escalofríos, astenia
<u>Exploraciones complementarias</u>	
<u>Frecuentes</u>	Aumento de peso
<u>Poco frecuentes</u>	Creatinfosfoquinasa elevada en sangre, alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, glucosa elevada en sangre, recuento disminuido de plaquetas, creatinina elevada en sangre, potasio disminuido en sangre, peso disminuido
<u>Raras</u>	Recuento disminuido de leucocitos

*Elevación de alaninoaminotransferasa (ALT) y de aspartato aminotransferasa (AST).

En algunos pacientes se han observado síntomas de retirada tras la interrupción del tratamiento con pregabalina tanto a corto como a largo plazo. Se han mencionado las siguientes reacciones: insomnio, cefalea, náuseas, ansiedad, diarrea, síndrome gripal, convulsiones, nerviosismo, depresión, dolor, hiperhidrosis y mareos, sugestivos de dependencia física. Se debe informar al paciente sobre esto al inicio del tratamiento.

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

Población pediátrica

El perfil de seguridad de pregabalina observado en tres estudios en pacientes pediátricos con crisis convulsivas parciales con o sin generalización secundaria (Estudio de eficacia

y seguridad de 12 semanas en pacientes de 4 a 16 años de edad, n=295; estudio de eficacia y seguridad de 14 días en pacientes de 1 mes a menos de 4 años de edad, n=175; estudio de farmacocinética y tolerabilidad, n=65; y dos estudios de seguridad de seguimiento abierto de 1 año, n=54 y n=431) fue similar al observado en los estudios de adultos de pacientes con epilepsia. Las reacciones adversas más frecuentes observadas en el estudio de 12 semanas en tratamiento con pregabalina fueron somnolencia, pirexia, infección del tracto respiratorio superior, aumento del apetito, aumento de peso y nasofaringitis. Los efectos adversos más comunes observados en el estudio de 14 días con el tratamiento con pregabalina fueron somnolencia, infección de las vías respiratorias superiores y pirexia.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

Nuevas interacciones:

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

Estudios *in vivo* y análisis farmacocinéticos de población

En consecuencia, en los estudios in vivo no se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes entre pregabalina y fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, lamotrigina, gabapentina, lorazepam, oxycodona o etanol. El análisis farmacocinético de la población indicó que los antidiabéticos orales, los diuréticos, la insulina, el fenobarbital, la tiagabina y el topiramato no tuvieron un efecto clínicamente significativo sobre el aclaramiento de la pregabalina.

Anticonceptivos orales, noretisterona y/o etinilestradiol

La administración concomitante de pregabalina (200 mg tres veces al día) no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética en estado estacionario de noretindrona ni de etinil estradiol (1 mg/35µg, respectivamente) en sujetos sanos.

Medicamentos que influyen en el SNC

La pregabalina puede potenciar los efectos del etanol y del lorazepam. Durante la experiencia post- comercialización se han notificado casos de insuficiencia respiratoria y coma en pacientes en tratamiento con pregabalina y otros medicamentos depresores del SNC. Pregabalina parece tener un efecto aditivo en la alteración de la función cognitiva y motora causada por oxycodona.

Muerte en los casos notificados en la fase de post mercadeo por administración concomitante con otros depresores del SNC.

Interacciones y pacientes de edad avanzada

No se realizaron estudios farmacodinámicos específicos de interacción en voluntarios de edad avanzada. Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar inserto Versión 5.0 del 26/11/2021 y la información para prescribir versión CCDS Versión 10.0 del 26/11/2021, allegado mediante radicado No. 20231325467 y 20231325468.

3.1.9.4 REVLIMID® 5 MG CAPSULAS REVLIMID® 10 MG CAPSULAS REVLIMID® 15 MG CAPSULAS REVLIMID® 25 MG CAPSULAS

Expediente : 19999701 / 19999700 / 19999773 / 19999772

Radicado : 20231134990 / 20231274228

20231135042 / 20231271676

20231135055 / 20231273940

20231135074 / 20231271685

Fecha : 24/10/2023 / 20/10/2023 / 24/10/2023 / 20/10/2023

Interesado : Bristol Myers Squibb de Colombia S.A.

Composición:

Cada cápsula dura contiene lenalidomida 5,00 mg

Cada cápsula dura contiene lenalidomida 10,00 mg

Cada cápsula dura contiene lenalidomida 15,00 mg

Cada cápsula dura contiene lenalidomida 25,00 mg

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

Síndrome mielodisplásico de riesgo bajo a intermedio y con delección 5q. En mieloma múltiple en combinación con dexametasona

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

- Nueva dosificación / posología
- Nuevas contraindicaciones
- Nuevas precauciones y advertencias
- Nuevas reacciones adversas
- Nuevas interacciones
- Información para prescribir e Inserto para pacientes Versión septiembre 2023, allegado mediante radicado No. 20231274228, 20231271676, 20231273940, 20231271685

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231134990 / 20231274228, 20231135042 / 20231271676, 20231135055 / 20231273940, 20231135074 / 20231271685 se solicita evaluación y aprobación de modificación de dosificación/posología, contraindicaciones, precauciones y advertencias, reacciones adversas e interacciones, asimismo aprobación de inserto versión y la información para prescribir, para el principio activo lenalidomida 5 mg, 10 mg, 15 y 25 mg cápsula dura.

La Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas, por el interesado para el producto de la referencia con la siguiente información:

Nueva dosificación:

Advertir a los pacientes que REVLIMID debe tomarse por vía oral a aproximadamente la misma hora todos los días, con o sin la ingesta de alimentos.

Advertir a los pacientes que las cápsulas de REVLIMID deben tragarse enteras con agua. Las cápsulas no deben abrirse, romperse o masticarse.

Dosificación recomendada para Mieloma múltiple

La dosis inicial recomendada de REVLIMID es 25 mg una vez por día por vía oral los días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días en combinación con dexametasona. El tratamiento se debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable.

Ajustes de dosis para toxicidades hematológicas durante el tratamiento del mieloma múltiple Se recomiendan los lineamientos de modificación de dosis, tal como se resumen a continuación, para manejar la neutropenia o trombocitopenia grados 3 o 4 u otra toxicidad grado 3 o 4 que se considere en relación con REVLIMID.

Tabla 5: Ajuste de dosis por toxicidades hematológicas para MM

Recuentos plaquetarios

Trombocitopenia en MM	
Cuando las plaquetas:	Acción recomendada:
Caen a $<30.000/\text{mcL}$	Interrumpir el tratamiento con REVLIMID, seguir un hemograma completo semanal
Regresan a $\geq 30.000/\text{mcL}$	Reanudar REVLIMID a la dosis siguiente más baja. No dosificar por debajo de 5 mg día por medio.
Para cada caída posterior $<30.000/\text{mcL}$	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Regresan a $\geq 30.000/\text{mcL}$	Reanudar REVLIMID a la dosis siguiente más baja. No dosificar por debajo de 5 mg día por medio.
Recuento absoluto de neutrófilos (ANC)	
Neutropenia en MM	
Cuando los neutrófilos:	Acción recomendada:
Caen a $<1000/\text{mcL}$	Interrumpir tratamiento con REVLIMID, seguir con un CBC semanal
Regresan a $\geq 1000/\text{mcL}$ y neutropenia es la única toxicidad	Reanudar REVLIMID en 25 mg diarios o en la dosis inicial
Regresan a $\geq 1000/\text{mcL}$ y hay otra toxicidad	Reanudar REVLIMID a la dosis siguiente más baja. No dosificar por debajo de 5 mg día por medio.
Para cada caída posterior $<1000/\text{mcL}$	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Regresan a $\geq 1000/\text{mcL}$	Reanudar REVLIMID a la dosis siguiente más baja. No dosificar por debajo de 5 mg día por medio.

Dosificación recomendada para Síndromes mielodisplásicos

La dosis inicial recomendada de REVLIMID es 10 mg diarios. El tratamiento se continúa o modifica sobre la base de resultados clínicos y de laboratorio. Continuar el tratamiento hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Tabla 6: Ajustes de dosis para toxicidades hematológicas durante el tratamiento del síndrome mielodisplásico

Los pacientes que reciben una dosis inicial de 10 mg y que experimentan trombocitopenia deben tener un ajuste de dosis de la siguiente manera:

Recuento de plaquetas	
Si se manifiesta trombocitopenia DENTRO de las 4 semanas de iniciar el tratamiento con 10 mg diarios en SMD:	
Si el basal es $\geq 100.000/\text{mcL}$	
Cuando las plaquetas:	Acción recomendada:
Caen a $< 50.000/\text{mcL}$	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Regresan a $\geq 50.000/\text{mcL}$	Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios
Si el basal es $< 100.000/\text{mcL}$	
Cuando las plaquetas:	Acción recomendada:
Caen a 50% del valor basal	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Si el basal es $\geq 60.000/\text{mcL}$ y regresa a $\geq 50.000/\text{mcL}$	Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios
Si el basal es $< 60.000/\text{mcL}$ y regresa a $\geq 30.000/\text{mcL}$	Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios
Si se manifiesta trombocitopenia DESPUÉS de 4 semanas de iniciar el tratamiento en 10 mg diarios en SMD:	
Cuando las plaquetas:	Acción recomendada:
Caen $< 30.000/\text{mcL}$ ó $< 50.000/\text{mcL}$ y transfusiones plaquetarias	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Regresan a $\geq 30.000/\text{mcL}$ (sin insuficiencia hemostática)	Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios

Los pacientes que experimentan trombocitopenia con 5 mg diarios deben tener un ajuste de dosis de la siguiente manera:

Si se manifiesta trombocitopenia durante el tratamiento con 5 mg diarios en SMD:	
Cuando las plaquetas:	Acción recomendada:
$< 30.000/\text{mcL}$ ó $< 50.000/\text{mcL}$ y transfusiones plaquetarias	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Regresan a $\geq 30.000/\text{mcL}$ (sin insuficiencia hemostática)	Reanudar REVLIMID en 5 mg día por medio

Los pacientes que reciben una dosis inicial de 10 mg y que experimentan neutropenia deben tener un ajuste de dosis de la siguiente manera:

Recuento absoluto de neutrófilos (ANC)	
Si se manifiesta neutropenia DENTRO de las 4 semanas de iniciar el tratamiento en 10 mg diarios en SMD:	
Si el ANC basal es $\geq 1000/\text{mcL}$	
Cuando los neutrófilos:	Acción recomendada:
Caen a $< 750/\text{mcL}$	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Regresan a $\geq 1000/\text{mcL}$	Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios
Si el ANC basal $< 1000/\text{mcL}$	
Cuando los neutrófilos:	Acción recomendada:
Caen a $< 500/\text{mcL}$	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Regresan a $\geq 500/\text{mcL}$	Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios
Si se manifiesta neutropenia DESPUÉS de 4 semanas de iniciar tratamiento en 10 mg	
Cuando los neutrófilos:	Acción recomendada:
$< 500/\text{mcL}$ por ≥ 7 días ó $< 500/\text{mcL}$ asociado con fiebre ($\geq 38,5^\circ\text{C}$)	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Regresan a $\geq 500/\text{mcL}$	Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios

Los pacientes que experimentan neutropenia en 5 mg diarios deben tener un ajuste de dosis de la siguiente manera:

Si se manifiesta neutropenia durante el tratamiento con 5 mg diarios en SMD:	
Cuando los neutrófilos:	Acción recomendada:
Caen $< 500/\text{mcL}$ por ≥ 7 días ó $< 500/\text{mcL}$ asociado con fiebre ($\geq 38,5^\circ\text{C}$)	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Regresan a $\geq 500/\text{mcL}$	Reanudar REVLIMID en 5 mg día por medio

Posología recomendada para Reacciones Adversas no hematológicas

En cuanto a otras toxicidades no hematológicas grados 3/4 que se consideran relacionadas con REVLIMID, suspender el tratamiento y reiniciar, según el criterio del médico, en el próximo nivel de dosis más bajo cuando la toxicidad se haya resuelto a $\leq$ grado 2.

Suspender permanentemente REVLIMID para angioedema, anafilaxia, erupción de grado 4, exfoliación de la piel, ampollas o cualquier otra reacción dermatológica grave

Posología recomendada en pacientes con insuficiencia renal

Las recomendaciones para la dosificación para pacientes con insuficiencia renal se indican en la siguiente tabla (ver Poblaciones Específicas).

Tabla 7: Ajuste de dosis inicial para insuficiencia renal

Función renal (Cockcroft-Gault)	Dosis en MM	Dosis en SMD
CLcr 30-60 mL/min	10 mg una vez por día	5 mg una vez por día
CLcr < 30 mL/min (no requiere diálisis)	15 mg día por medio	5 mg día por medio
CLcr < 30 mL/min (requiere diálisis)	5 mg una vez por día. Los días de diálisis, administrar la dosis después de la diálisis.	5 mg Tres veces por semana, administrar luego de la diálisis

Terapia de combinación con REVLIMID para MM: para CLcr 30 a 60 mL/min, considerar la escalada de la dosis a 15 mg después de 2 ciclos si el paciente tolera la dosis de 10 mg de lenalidomida sin toxicidad limitante de la dosis.

Nuevas contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo, a la talidomida, pomalidomida, o a alguno de los excipientes incluidos en el producto.
- Embarazo.
- Lactancia.
- Menores de 18 años.

Embarazo

REVLIMID puede provocar daños al feto si se administra a una mujer embarazada. Se observaron anomalías en las extremidades de las crías de monas que recibieron lenalidomida durante la organogénesis. Este efecto se observó en todas las dosis analizadas. Debido a los resultados de este estudio del desarrollo en monos y la semejanza estructural de lenalidomida con talidomida, un teratógeno humano conocido, lenalidomida está contraindicado en mujeres embarazadas. Si este fármaco se utiliza durante el embarazo o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con esta medicación, el paciente debe ser notificado respecto del riesgo potencial para el feto.

Reacciones severas de hipersensibilidad

REVLIMID está contraindicado en pacientes que demostraron hipersensibilidad severa (por ejemplo, angioedema, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica) a lenalidomida o a alguno de sus excipientes.

Nuevas precauciones y advertencias:

Toxicidad embrionaria y fetal

REVLIMID es un análogo de talidomida y está contraindicado su uso durante el embarazo. Talidomida es un conocido teratógeno humano que provoca defectos congénitos que

pueden poner en peligro la vida o muerte embriofetal. Un estudio de desarrollo embriofetal en monos indica que lenalidomida produjo malformaciones en la cría de monos que recibieron el medicamento durante el embarazo, lo cual se asemeja a los defectos congénitos observados en humanos tras la exposición a talidomida durante el embarazo. REVLIMID sólo está disponible por medio del programa de minimización de riesgo.

Criterios para definir a las mujeres que no tienen potencial reproductivo

Se considera que una paciente o la pareja de un paciente varón tiene potencial reproductivo a menos que cumpla por lo menos uno de los siguientes criterios:

- Edad ≥ 50 años y con amenorrea natural durante ≥ 1 año (la amenorrea después de un tratamiento oncológico o durante la lactancia no descarta el potencial reproductivo).
- Insuficiencia ovárica prematura confirmada por un ginecólogo especialista.
- Salpingooforectomía bilateral o histerectomía previas.
- Genotipo XY, síndrome de Turner, agenesia uterina.

Pacientes femeninas en edad reproductiva:

Las mujeres en edad reproductiva deben evitar el embarazo por al menos 4 semanas antes de comenzar la terapia con REVLIMID, durante la terapia, durante las interrupciones de la dosis y por 4 semanas luego de completar el tratamiento.

Las pacientes femeninas deben comprometerse a mantener una abstinencia sexual heterosexual o a usar dos métodos anticonceptivos confiables a partir de 4 semanas antes de iniciar el tratamiento con REVLIMID, durante la terapia, durante las interrupciones del tratamiento y continuar por 4 semanas luego de la discontinuación de la terapia con REVLIMID.

Se debe obtener una prueba de embarazo negativa antes de iniciar el tratamiento y luego cada 4 semanas en mujeres con ciclos menstruales regulares o cada 2 semanas en mujeres con ciclos menstruales irregulares. Las pruebas de embarazo con una sensibilidad mínima de 25 mUI/ml deben realizarse dentro de las 72 horas previas a cada prescripción de la terapia de REVLIMID

Pacientes masculinos:

Lenalidomida está presente en el semen de pacientes que reciben la droga. Por tal motivo, los pacientes masculinos deben usar preservativo de látex o sintético durante cualquier contacto sexual con mujeres con potencial reproductivo durante todo el tratamiento, durante cualquier interrupción del tratamiento y hasta 4 semanas tras finalizar/discontinuar el tratamiento con Revlimid incluso si se han sometido a una vasectomía exitosa. Los pacientes masculinos que toman REVLIMID no deben donar semen o esperma durante el tratamiento, durante cualquier interrupción del tratamiento y hasta 4 semanas tras finalizar/discontinuar el tratamiento con lenalidomida.

Donación de sangre:

Los pacientes no deben donar sangre durante el tratamiento interrupciones del tratamiento) ni durante 4 semanas tras finalizar el tratamiento con REVLIMID ya que la sangre podría darse a una paciente embarazada cuyo feto no debe exponerse a REVLIMID.

Riesgo reproductivo y requisitos de prescripción (Programa de Prevención de Embarazo)

Debido al riesgo embrionario y fetal, REVLIMID sólo está disponible por medio de un programa restringido bajo una estrategia de evaluación y mitigación del riesgo, Programa de Prevención de Embarazo

Los componentes requeridos del Programa de Prevención de Embarazo son los siguientes:

- Los médicos deben estar certificados con el programa mediante la inscripción y el cumplimiento de los requerimientos del Programa de Prevención de Embarazo.
- Los pacientes deben firmar un formulario de acuerdo Paciente-Médico y cumplir con los requerimientos del Programa de Prevención de Embarazo. En particular, las pacientes con potencial reproductivo que no están embarazadas deben cumplir con los requerimientos en relación con las pruebas de embarazo y los métodos anticonceptivos y los hombres deben cumplir con los requerimientos de anticoncepción.
- Solo debe entregarse REVLIMID a pacientes que están autorizados para recibir este producto y cumplen con los requerimientos del Programa de Prevención de Embarazo.

Para mayor información acerca del programa contactar al departamento de Seguridad del Paciente de Bristol Myers Squibb al Correo electrónico:

Safety_colombia@bms.com.

Si se produce un embarazo durante el tratamiento, debe suspenderse de inmediato el tratamiento con REVLIMID.

Toda sospecha de exposición del feto a REVLIMID debe ser informada al Departamento de Información Médica de Bristol Myers Squibb Correo electrónico: infomedicalatam@bms.com. Línea Telefónica Gratuita: 01800-51-81061

Toxicidad hematológica

REVLIMID puede causar neutropenia y trombocitopenia significativas.

Controlar a los pacientes con neutropenia para detectar signos de infección. Indicar a los pacientes que observen si hay sangrado o hematomas, particularmente con el uso de medicamentos concomitantes que pueden aumentar el riesgo de sangrado. Los pacientes que toman REVLIMID deben realizarse recuentos sanguíneos completos de forma periódica según se describe a continuación.

Los pacientes que toman REVLIMID en combinación con dexametasona para MM deben realizarse recuentos sanguíneos completos cada 7 días (semanalmente) por los primeros 2 ciclos, en los Días 1 y 15 del Ciclo 3, y cada 28 días (4 semanas) de ahí en adelante. Puede ser necesaria una interrupción y/o reducción de dosis.

Los pacientes que toman REVLIMID para el síndrome mielodisplásico (SMD) deben realizarse recuentos sanguíneos completos semanalmente durante las primeras 8 semanas y por lo menos mensualmente de ahí en adelante.

Se observó toxicidad hematológica grado 3 o 4 en el 80% de los pacientes inscriptos en el estudio sobre síndrome mielodisplásico. En el 48% de los pacientes que desarrollaron neutropenia grado 3 o 4, la mediana de tiempo hasta la manifestación fue 42 días (rango, días 14-411) y la mediana de tiempo hasta la recuperación documentada fue 17 días (rango, días 2-170). En el 54% de los pacientes que desarrollaron trombocitopenia grado 3 o 4, la

mediana de tiempo hasta la manifestación fue 28 días (rango, días 8-290) y la mediana de tiempo hasta la recuperación documentada fue 22 días (rango, días 5-224).

Tromboembolia venosa y arterial

Los eventos tromboembólicos venosos (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) y trombosis arterial aumentan en pacientes tratados con REVLIMID. Un riesgo significativamente aumentado de trombosis venosa profunda (7,4%) y de embolia pulmonar (3,7%) surgió en pacientes con mieloma múltiple, después de por lo menos una terapia previa, que fueron tratados con REVLIMID y terapia de dexametasona en comparación con pacientes tratados en el grupo con placebo y dexametasona (3,1% y 0,9%) en ensayos clínicos con uso variable de terapias anticoagulantes. En el estudio de mieloma múltiple recientemente diagnosticado (NDMM) en el cual casi todos los pacientes recibieron profilaxis antitrombótica, se informó TVP como reacción adversa seria (3,6%; 2,0% y 1,7%) en las ramas Rd Continuous, Rd18 y MPT, respectivamente. La frecuencia de reacciones adversas serias de EP fue similar entre las ramas Rd Continuous, Rd18 y MPT (3,8%; 2,8% y 3,7%, respectivamente).

El infarto de miocardio (1,7%) y el ACV (2,3%) aumentan en pacientes con mieloma múltiple después de por lo menos una terapia previa en la que fueron tratados con REVLIMID y dexametasona en comparación con pacientes tratados con placebo y dexametasona (0,6% y 0,9%) en los estudios clínicos.

En el estudio NDMM, se informó infarto de miocardio (incluido el agudo) como una reacción adversa seria (2,3%; 0,6% y 1,1%) en las ramas Rd Continuous, Rd18 y MPT, respectivamente. La frecuencia de reacciones adversas serias de ACV fue similar entre las ramas Rd Continuous, Rd18 y MPT (0,8%; 0,6% y 0,6%, respectivamente).

Los pacientes con factores de riesgo conocidos, incluyendo trombosis previas, pueden estar en un riesgo mayor y se deben tomar acciones para tratar de minimizar todos los factores modificables (por ejemplo, hiperlipidemias, hipertensión, tabaquismo).

En ensayos clínicos controlados que no utilizaron trombopprofilaxis concomitante, el 21,5% de los eventos trombóticos globales (eventos embólicos y trombóticos de consulta estándar en el Diccionario Médico para Actividades Regulatorias) ocurrió en pacientes con mieloma múltiple refractario y en recaída que fueron tratados con REVLIMID y dexametasona en comparación con 8,3% de trombosis en pacientes tratados con placebo y dexametasona. La mediana de tiempo hasta el primer evento de trombosis fue 2,8 meses. En el estudio NDMM, en el cual casi todos los pacientes recibieron profilaxis antitrombótica, la frecuencia global de eventos trombóticos fue del 17,4% en pacientes en las ramas Rd Continuous y Rd18 combinadas, y del 11,6% en la rama MPT. La mediana del tiempo hasta el primer evento de trombosis fue de 4,37 meses en las ramas Rd Continuous y Rd18 combinadas.

Se recomienda trombopprofilaxis. El régimen de trombopprofilaxis se debe hacer sobre la base de una evaluación de los riesgos subyacentes del paciente. Instruya a los pacientes para que reporten inmediatamente signos y síntomas que sugieran eventos trombóticos

Los agentes estimuladores de la eritropoyesis (ESA) y los estrógenos podrían, además, aumentar el riesgo de trombosis y su uso se debe basar en una decisión sobre el riesgo-beneficio en pacientes que reciben REVLIMID.

Aumento de mortalidad en pacientes con LLC

En un ensayo clínico prospectivo aleatorizado (1:1) en el tratamiento de primera línea de pacientes con leucemia linfocítica crónica, el tratamiento con el agente único REVLIMID aumentó el riesgo de muerte en comparación con el agente único clorambucilo. En un análisis intermedio, hubo 34 muertes entre 210 pacientes en la rama de tratamiento con REVLIMID en comparación con 18 muertes entre 211 pacientes en la rama de tratamiento con clorambucilo, y el hazard ratio para la sobrevida global fue de 1,92 [95% ic: 1,08 - 3,41], consistente con un aumento del 92% en el riesgo de muerte. El ensayo se suspendió por cuestiones de seguridad en julio de 2013.

Las reacciones adversas cardiovasculares serias, incluidos fibrilación auricular, infarto de miocardio y falla cardíaca, ocurrieron más frecuentemente en la rama de tratamiento de REVLIMID. REVLIMID no está indicado ni tampoco recomendado para LLC fuera de los ensayos clínicos controlados.

Segundas neoplasias primarias

En ensayos clínicos en pacientes con mieloma múltiple que recibían REVLIMID, se observó un aumento de segundas neoplasias primarias hematológicas más tumor sólido (SPM por sus siglas en inglés), particularmente LMA y SMD. El aumento de SPM hematológicas, incluyendo casos de LMA y SMD se produjo en 5,3% de los pacientes con NDMM que recibían REVLIMID en combinación con melfalán oral, en comparación con el 1,3 % de pacientes que recibían melfarín sin REVLIMID. La frecuencia de casos de LMA y SMD en pacientes con NDMM tratados con REVLIMID en combinación con dexametasona sin melfalán se observó en 0,4% de los casos.

Los pacientes que recibieron terapia con REVLIMID hasta la progresión de la enfermedad no mostraron una mayor incidencia de segundas neoplasias primarias invasivas que los pacientes tratados en las ramas con REVLIMID de duración fija. Seguir de cerca a los pacientes a fin de detectar el desarrollo de segundas neoplasias primarias. Tener en cuenta tanto el posible beneficio de REVLIMID como el riesgo de segundas neoplasias primarias cuando se considera el tratamiento con REVLIMID.

Aumento de la mortalidad en pacientes con MM cuando se agrega Pembrolizumab a un análogo de talidomida y dexametasona

En dos ensayos clínicos aleatorizados en pacientes con MM, la adición de pembrolizumab a un análogo de la talidomida más dexametasona, un uso para el que no está indicado el anticuerpo bloqueante PD-1 o PD L1, dio como resultado un aumento de la mortalidad. El tratamiento de pacientes con MM con un anticuerpo bloqueante PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de talidomida más dexametasona no se recomienda fuera del ensayo clínico controlado

Hepatoxicidad

Se han presentado casos de insuficiencia hepática, incluyendo casos fatales, en los pacientes tratados con lenalidomida en combinación con dexametasona. En estudios clínicos el 15 % de los pacientes experimentó hepatotoxicidad (con características hepatocelulares, colestáticas y mixtas); 2 % de los pacientes con MM y el 1 % de los pacientes con Mielodisplasia tuvieron eventos serios de hepatotoxicidad. Se desconoce el mecanismo de la hepatotoxicidad inducida por el medicamento. Entre los posibles factores de riesgo destacan las enfermedades virales hepáticas preexistentes, los elevados niveles iniciales de enzimas hepáticas y las medicaciones concomitantes. Se debe realizar un control periódico de las enzimas hepáticas e interrumpir la administración de Revlimid si se detecta elevación de dichas enzimas. Una vez alcanzados nuevamente los valores iniciales, se puede considerar la reanudación del tratamiento con una dosis más baja.

Reacciones cutáneas severas

Reacciones dermatológicas graves, incluso síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) y la reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). DRESS puede presentarse con una reacción cutánea (como erupción cutánea o dermatitis exfoliativa), eosinofilia, fiebre y / o linfadenopatía con complicaciones sistémicas como hepatitis, nefritis, neumonitis, miocarditis y / o pericarditis. Estos eventos pueden ser fatales. Los pacientes con antecedentes de erupción cutánea grado 4 asociada con el tratamiento con talidomida no deben recibir REVLIMID. Debe considerarse la interrupción o suspensión de REVLIMID por erupción cutánea grado 2-3. REVLIMID debe suspenderse de manera permanente en caso de erupción cutánea grado 4, erupción cutánea exfoliativa o bullosa o si hay sospechas de síndrome de Stevens-Johnson, TEN o DRESS.

Intolerancia a la lactosa

Las cápsulas de REVLIMID contienen lactosa. Los pacientes que presenten problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosagallactosa no deben tomar este medicamento.

Síndrome de lisis tumoral

Se informaron instancias fatales de síndrome de lisis tumoral durante el tratamiento con REVLIMID. Los pacientes en riesgo de síndrome de lisis tumoral son aquellos con alta carga tumoral antes del tratamiento. Estos pacientes deben seguirse de cerca y se deben tomar las precauciones debidas.

Reacciones de llamarada en tumoral

Se produjo la reacción de llamarada tumoral, incluyendo reacciones fatales, durante el uso de REVLIMID en la fase de investigación para tratar la leucemia linfocítica crónica (CLL, Chronic Lymphocytic Leukemia) y linfoma, y se caracteriza por una inflamación de los ganglios linfáticos, febrícula, dolor y erupción cutánea. REVLIMID no está indicado ni tampoco recomendado para LLC fuera de los ensayos clínicos controlados

Se puede continuar la administración de REVLIMID en pacientes con reacciones de llamarada de grados 1 y 2 sin interrupción o modificación, según el criterio del médico. Los pacientes con reacciones de llamarada de grado 1 o 2 también pueden recibir

tratamiento con corticoides, antiinflamatorios no esteroides (AINE) y/o analgésicos narcóticos para el manejo de los síntomas de la reacción de llamarada. En los pacientes con reacción de llamarada grado 3 o 4, se recomienda suspender el tratamiento con REVLIMID hasta que se resuelva la reacción de llamarada a $\leq$ grado 1. Los pacientes con reacciones de llamarada de grado 3 o 4 pueden recibir tratamiento para el manejo de los síntomas según las directrices para el tratamiento de las reacciones de llamarada de grados 1 y 2.

Alteración de la movilización de células madre

Se informó una disminución de la cantidad de células CD34+ recolectadas después del tratamiento (> 4 ciclos) con REVLIMID. En pacientes que son candidatos a ASCT, la derivación a un centro de trasplantes se debe realizar al principio del tratamiento para optimizar el momento de la recolección de células madre. En pacientes que recibieron más de 4 ciclos de un tratamiento de REVLIMID o para quienes se ha recolectado una cantidad inadecuada de células CD34+ con G-CSF solo, se puede considerar G-CSF con ciclofosfamida o la combinación de G-CSF con un inhibidor CXCR4.

Trastornos tiroideos

Se han notificado casos de hipotiroidismo y casos de hipertiroidismo. Medir la función tiroidea antes del inicio del tratamiento con REVLIMID y durante la terapia.

Hipersensibilidad

Se ha informado hipersensibilidad, que incluye angioedema, anafilaxia y reacciones anafilácticas a REVLIMID. Suspenda permanentemente REVLIMID por angioedema y anafilaxia.

Neuropatía periférica

Lenalidomida está relacionada estructuralmente con la talidomida, que se conoce que induce neuropatía periférica grave. No se observó un aumento de neuropatía periférica con el uso prolongado de lenalidomida para el tratamiento del mieloma múltiple de nuevo diagnóstico.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de lenalidomida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Se han notificado casos de fatiga, mareo, somnolencia, vértigo y visión borrosa relacionados con el uso de lenalidomida. Por lo tanto, se recomienda precaución al conducir o utilizar máquinas

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

fármaco de categoría X en el embarazo

Registro de exposición

Hay un registro de exposición del embarazo que supervisa los resultados del embarazo en las mujeres expuestas a REVLIMID durante el embarazo, así como las parejas femeninas

de los pacientes varones que están expuestos a REVLIMID. Este registro también se utiliza para entender la causa raíz para el embarazo. Informe cualquier sospecha de exposición del feto a REVLIMID a su médico tratante y contacte al Departamento de Información Médica de Bristol Myers Squibb Correo electrónico: infomedicalatam@bms.com. Línea Telefónica Gratuita: 01800-51-81061

Resumen de riesgo

Basándose en el mecanismo de acción (ver Farmacología Clínica) y hallazgos de estudios en animales [ver Datos en animales],

REVLIMID puede causar daño embrionario y fetal cuando se administra a una mujer embarazada y está contraindicado durante el embarazo.

REVLIMID es un análogo de la talidomida.

Talidomida es un teratógeno humano, que induce una frecuencia alta de daños congénitos severos y con riesgo de vida, tales como amelia (ausencia de miembros), focomelia (miembros cortos), hipoplasia de los huesos, ausencia de huesos, anormalidades externas del oído (incluidas atonía, micropinna, canales auditivos externos pequeños o ausentes), parálisis facial, anormalidades del ojo (anoftalmía, microftalmía) y defectos cardíacos congénitos. También se han documentado malformaciones del tracto alimentario, urinario y de los genitales, y se ha reportado mortalidad en el nacimiento o inmediatamente después en aproximadamente el 40 % de los recién nacidos.

Lenalidomida provocó defectos en las extremidades similares a los provocados por talidomida en las crías de monas. La lenalidomida cruzó la placenta después de la administración a conejas embarazadas y ratas preñadas (ver datos en animales). Si este fármaco se utiliza durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras toma este fármaco, la paciente debe estar advertida respecto del posible riesgo para el feto.

Si el embarazo se produce durante el tratamiento, suspender el fármaco inmediatamente. Bajo estas condiciones, derive el paciente a un obstetra/ginecólogo experto en toxicidad reproductiva para mayor evaluación y asesoramiento.

Cualquier sospecha de exposición fetal a REVLIMID debe consultarlo con su médico tratante y contactar al Departamento de Información Médica de Bristol Myers Squibb Correo electrónico: infomedicalatam@bms.com. Línea Telefónica Gratuita: 01800-51-81061

Se desconoce el riesgo de fondo estimado de los principales defectos congénitos y abortos espontáneos para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defectos de nacimiento aborto u otros resultados adversos. El riesgo de fondo estimado en la población general de los Estados Unidos de los principales defectos de nacimiento es del 2% -4% y de aborto espontáneo es del 15%-20% de los embarazos clínicamente reconocidos.

Datos en animales

En un estudio de toxicidad del desarrollo embriofetal en monos, se produjo teratogenicidad, incluso defectos en las extremidades similares a los causados por

talidomida, en la cría cuando monas embarazadas recibieron lenalidomida oral durante la organogénesis. La exposición (AUC) en monos en la dosis más baja fue de 0,17 veces la exposición a la máxima dosis recomendada en humanos (MRHD, Maximum Recommended Human Dose, por sus siglas en inglés) de 25 mg. Estudios similares en conejas y ratas embarazadas a 20 veces y 200 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) respectivamente evidenciaron embriofetalidad en conejas y ningún efecto adverso relacionado con la reproducción en ratas. En un estudio de desarrollo pre- y posnatal en ratas, los animales recibieron lenalidomida desde la organogénesis hasta la lactancia. El estudio reveló algunos efectos adversos en las crías de las ratas hembra tratadas con lenalidomida en dosis de hasta 500 mg/kg (aproximadamente 200 veces la dosis humana de 25 mg. sobre la base del área de superficie corporal). Las crías macho exhibieron un leve retraso en la madurez sexual y las crías hembra tuvieron aumentos de peso corporal levemente más bajos durante la gestación que las crías macho. Al igual que con talidomida, es posible que el modelo en ratas no aborde, de manera adecuada, todo el espectro de posibles efectos de lenalidomida sobre el desarrollo embriofetal en humanos. Después de la administración oral diaria de lenalidomida desde el día 7 de la gestación hasta el día 20 de la Gestación en conejas embarazadas, las concentraciones de lenalidomida en plasma fetal fueron de aproximadamente el 20-40% de la Cmax materna. Después de una sola dosis oral a ratas embarazadas, se detectó lenalidomida en el plasma fetal y tejidos; las concentraciones de radiactividad en los tejidos fetales fueron generalmente inferiores a las de los tejidos maternos. Estos datos indicaron que la lenalidomida atravesaba la placenta.

Lactancia

Resumen de Riesgo

No hay información acerca de la presencia de lenalidomida en la leche humana, los efectos de REVLIMID en la lactancia o los efectos de REVLIMID en la producción de leche. Debido a que muchas drogas son excretadas en la leche humana y porque el potencial de reacciones adversas de REVLIMID en los lactantes, aconseje a las mujeres no amamantar durante el tratamiento con REVLIMID.

Mujeres con potencial reproductivo y varones

Pruebas de embarazo

REVLIMID puede causar daño fetal cuando se lo administra durante el embarazo. Verifique el estado del embarazo de las mujeres con potencial reproductivo antes de iniciar el tratamiento con REVLIMID y durante el tratamiento. Aconseje a las mujeres con potencial reproductivo que deben evitar el embarazo 4 semanas antes del tratamiento, mientras están tomando REVLIMID, durante las interrupciones del tratamiento y durante al menos 4 semanas después de completar el tratamiento.

Las mujeres con potencial reproductivo deben tener una (1) prueba de embarazo negativa antes de iniciar el tratamiento y luego cada 4 semanas en mujeres con ciclos menstruales regulares o cada 2 semanas en mujeres con ciclos menstruales irregulares.

Las pruebas de embarazo con una sensibilidad mínima de 25 mUI/ml deben realizarse dentro de las 72 horas previas a cada prescripción de la terapia de REVLIMID.

Una vez que el tratamiento ha comenzado y durante las interrupciones del tratamiento, las pruebas de embarazo deben repetirse cada 4 semanas en mujeres con ciclos menstruales regulares. Si los ciclos menstruales son irregulares, la prueba de embarazo debe realizarse cada 2 semanas. Se debe realizar la prueba de embarazo y brindar asesoramiento si una paciente no tiene su período o si hay alguna anomalía en su sangrado menstrual. El tratamiento con REVLIMID debe ser discontinuado durante esta evaluación.

Anticoncepción

Mujeres

Las mujeres con potencial reproductivo se deben comprometer a mantener una abstinencia sexual heterosexual o a utilizar de forma simultánea dos métodos anticonceptivos confiables (una forma altamente efectiva de anticoncepción: ligadura de trompas, DIU, hormonas (píldoras anticonceptivas, inyecciones, parches, anillos vaginales o implantes) y un método anticonceptivo efectivo adicional, como por ejemplo, preservativo sintético o de látex, diafragma o capuchón cervical y la vasectomía de la pareja. La anticoncepción debe comenzar 4 semanas antes de iniciar el tratamiento con REVLIMID, debe mantenerse durante la terapia, durante las interrupciones del tratamiento y se debe continuar durante 4 semanas tras la discontinuación de la terapia de REVLIMID. La anticoncepción confiable está indicada aun cuando hay antecedentes de infertilidad, salvo que se deba a una histerectomía. Las mujeres con potencia reproductiva deben ser derivadas a un Profesional de la salud especialista en métodos anticonceptivos, si es necesario.

Hombres

La lenalidomida está presente en el semen de los hombres que toman REVLIMID. Por lo tanto, los hombres deben usar un preservativo sintético o de látex durante cualquier contacto sexual con mujeres con potencial reproductivo durante todo el tratamiento, durante cualquier interrupción en el tratamiento y hasta 4 semanas tras finalizar/discontinuar el tratamiento con Revlimid, incluso si se han sometido a una vasectomía exitosa. Los hombres que toman REVLIMID no pueden donar semen o esperma durante el tratamiento incluida cualquier interrupción del tratamiento y hasta por 4 semanas tras finalizar/discontinuar el tratamiento con REVLIMID.

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con lenalidomida.

Lenalidomida no fue mutagénica en la prueba de Ames de mutación bacteriana inversa y no indujo aberraciones cromosómicas en linfocitos de sangre periférica humana cultivados, o mutación en el locus timidina kinasa (tk) de células de linfoma de ratón L5178Y. Lenalidomida no incrementó la transformación morfológica en ensayo de embrión

de hámster sirio ni indujo los micronúcleos en los eritrocitos policromáticos de médula ósea de ratas macho.

Un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas, con administración de lenalidomida hasta 500 mg/kg (aproximadamente 200 veces la dosis humana de 25 mg sobre la base del área de superficie corporal) no produjo toxicidad parental ni efectos adversos sobre la fertilidad.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Uso pediátrico

No se ha establecido la efectividad y seguridad en pacientes pediátricos menores de 18 años.

Uso geriátrico

MM en combinación: En general, de los 1613 pacientes del estudio de NDMM que recibieron tratamiento en el estudio, el 94% (1521/1613) tenía 65 años de edad o más, mientras que el 35% (561/1613) tenía más de 75 años de edad. El porcentaje de pacientes mayores de 75 años fue similar entre los grupos del estudio (Rd Continuo: 33%, Rd18: 34%, MPT: 33%). En general, en todos los grupos del tratamiento, la frecuencia en la mayoría de las categorías de AEs (por ejemplo, todos los AEs, AEs de grado 3/4 y AEs graves) fue más elevada en los mayores (> 75 años) que en los sujetos más jóvenes ($\leq$ 75 años de edad). Los AEs de Grado 3 o 4 en el sistema corporal de los trastornos generales y condiciones del sitio de la administración se informaron de forma consistente a una mayor frecuencia (con una diferencia de al menos el 5%) en los sujetos mayores que en los sujetos más jóvenes en todos los grupos de tratamiento. Los TEAEs de grado 3 o 4 de los sistemas corporales en las infecciones e infestaciones, los trastornos cardíacos (incluyendo insuficiencia cardíaca e insuficiencia cardíaca congestiva), los trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos y los trastornos renales y urinarios (incluyendo la insuficiencia renal) también se informaron ligeramente, pero consistentemente, con más frecuencia (<5% de diferencia), en sujetos mayores que en sujetos más jóvenes en todos los grupos de tratamiento. Para otros sistemas corporales (por ej., trastornos del sistema sanguíneo y linfático, infecciones e infestaciones, trastornos cardíacos y trastornos vasculares), hubo una tendencia menos consistente de la frecuencia incrementada de los AEs de grado 3/4 en sujetos mayores frente a sujetos más jóvenes en todos los grupos de tratamiento. Los AEs graves se informaron generalmente con una frecuencia más alta en los sujetos mayores que en los sujetos más jóvenes en todos los grupos de tratamiento.

REVLIMID se ha utilizado en estudios clínicos de mieloma múltiple (MM) en pacientes de hasta 91 años.

El MM después de por lo menos una terapia previa: de los 703 pacientes con MM que recibieron el tratamiento experimental en los estudios 1 y 2, el 45% tenían 65 años o más, mientras que el 12% de los pacientes tenían 75 años o más. El porcentaje de pacientes de 65 años o más no fue significativamente diferente entre los grupos con REVLIMID/dexametasona y placebo/dexametasona. De los 353 pacientes que recibieron

REVLIMID/dexametasona, el 46% tenía 65 años o más. En ambos estudios, los pacientes >65 años de edad fueron más propensos que los pacientes ≤65 años a experimentar trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, fibrilación auricular e insuficiencia renal luego del uso de REVLIMID. No se observaron diferencias en cuanto a la eficacia entre los pacientes mayores de 65 años de edad y los pacientes más jóvenes.

REVLIMID ha sido utilizado en estudios clínicos de SMD con delección del 5q en pacientes de hasta 95 años.

De los 148 pacientes con SMD relacionado con delección del 5q reclutados en el estudio principal, el 38% tenían 65 años o más, mientras que el 33% tenía 75 años o más. Aunque la frecuencia global de eventos adversos (100%) fue la misma en pacientes mayores de 65 años de edad que en pacientes más jóvenes, la frecuencia de eventos adversos graves fue mayor en pacientes mayores de 65 años de edad que en pacientes más jóvenes (54% vs. 33%). Una mayor proporción de pacientes de más de 65 años de edad discontinuaron los estudios clínicos debido a eventos adversos en comparación con la proporción de pacientes más jóvenes (27% vs. 16%). No se observaron diferencias en cuanto a la eficacia entre los pacientes mayores de 65 años de edad y los pacientes más jóvenes.

Como es más probable que en los pacientes de edad avanzada disminuya la función renal, se debe tener cuidado al elegir la dosis. Controlar la función renal.

Insuficiencia renal

Ajuste la dosis inicial de REVLIMID basándose en el valor de aclaramiento de creatinina y para los pacientes en diálisis.

Nuevas reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en detalle en otras secciones:

- o Toxicidad embrionaria y fetal
- o Toxicidad hematológica
- o Tromboembolia venosa y arterial
- o Aumento de la mortalidad en pacientes con LLC
- o Segundas neoplasias primarias
- o Hepatotoxicidad
- o Reacciones cutáneas severas
- o Síndrome de lisis tumoral
- o Reacciones de llamarada tumoral
- o Alteración de la movilización de células madre
- o Trastornos tiroideos
- o Hipersensibilidad

Experiencia de ensayos clínicos

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

compararse directamente con las tasas de ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Mieloma múltiple recientemente diagnosticado-Terapia combinada con REVLIMID

Se evaluaron datos de 1613 pacientes en un estudio fase 3 de gran volumen que recibieron por lo menos una dosis de REVLIMID con dosis baja de dexametasona (Rd) administrada en 2 duraciones de tiempo diferentes (es decir, hasta enfermedad progresiva [Rama Rd Continuous; N = 532] o por hasta dieciocho ciclos de 28 días [72 semanas, Rama Rd18; N = 540] o que recibieron melfalán, prednisona y talidomida (Rama MPT; N = 541) por un máximo de doce ciclos de 42 días (72 semanas). La mediana de la duración del tratamiento en la rama Rd Continuous fue de 80,2 semanas (rango 0,7 a 246,7) o 18,4 meses (rango 0,16 a 56,7).

En general, las reacciones adversas informadas con más frecuencia fueron comparables en la rama Rd Continuous y en la rama Rd18, e incluyeron diarrea, anemia, constipación, edema periférico, neutropenia, fatiga, dolor de espalda, náuseas, astenia e insomnio. Las reacciones de Grado 3 o 4 informadas con más frecuencia incluyeron neutropenia, anemia, trombocitopenia, neumonía, astenia, fatiga, dolor de espalda, hipocalcemia, erupción cutánea, cataratas, linfopenia, disnea, TVP, hiperglucemia y leucopenia. La mayor frecuencia de infecciones se produjo en la rama Rd Continuous (75%) en comparación con la rama MPT (56%). Hubo más reacciones adversas por infecciones grado 3,4 y serias en la rama Rd Continuous que en la rama MPT o en la Rd18.

En la rama Rd Continuous, las reacciones adversas más frecuentes que conducen a la interrupción de la dosis de REVLIMID fueron eventos de infección (28,8%); en total, la mediana del tiempo hasta la primera interrupción de la dosis de REVLIMID fue de 7 semanas. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a reducción de la dosis de Revlimid en la rama Rd Continuous fueron los eventos hematológicos (10,7%); en total, la mediana del tiempo hasta la primera reducción de la dosis de REVLIMID fue de 16 semanas. En la rama Rd Continuous, las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la discontinuación de REVLIMID fueron los eventos de infección (3,4%).

En ambas ramas Rd, las frecuencias de la aparición de reacciones adversas fueron en general mayores en los primeros 6 meses de tratamiento, y luego las frecuencias disminuyeron a lo largo del tiempo o se mantuvieron estables durante todo el tratamiento, excepto por las cataratas. La frecuencia de la aparición de cataratas aumentó a lo largo del tiempo con 0,7% durante los primeros 6 meses y hasta 9,6% hacia el segundo año de tratamiento con Rd Continuous.

La Tabla 9 resume las reacciones adversas informadas para las ramas de tratamiento Rd Continuous, Rd18 y MPT.

Tabla 9: Todas las reacciones adversas en $\geq 5,0\%$ y reacciones adversas de grado 3/4 en $\geq 1,0\%$ de los pacientes en las ramas Rd Continuous o Rd18*

Clasificación por sistema y órgano Término preferente	Todas las reacciones adversas ^a			Reacciones adversas grado 3/4 ^b		
	Rd Continuous (N = 532)	Rd18 (N = 540)	MPT (N = 541)	Rd Continuous (N = 532)	Rd18 (N = 540)	MPT (N = 541)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración						
Fatiga [%]	173 (33)	177 (33)	154 (29)	39 (7)	46 (9)	31 (6)
Astenia	150 (28)	123 (23)	124 (23)	41 (8)	33 (6)	32 (6)
Pirexia ^c	114 (21)	102 (19)	76 (14)	13 (2)	7 (1)	7 (1)
Dolor de tórax no cardíaco ^f	29 (6)	31 (6)	18 (3)	<1%	<1%	<1%
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	242 (46)	208 (39)	89 (17)	21 (4)	18 (3)	8 (2)
Dolor abdominal ^{% f}	109 (21)	78 (14)	60 (11)	7 (1)	9 (2)	<1%
Dispepsia ^f	57 (11)	28 (5)	36 (7)	<1%	<1%	0 (0)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo						
Dolor de espalda ^e	170 (32)	145 (27)	116 (21)	37 (7)	34 (6)	28 (5)
Espasmos musculares ^f	109 (21)	102 (19)	61 (11)	<1%	<1%	<1%
Artralgia ^f	101 (19)	71 (13)	66 (12)	9 (2)	8 (2)	8 (2)
Dolor óseo ^f	87 (16)	77 (14)	62 (12)	16 (3)	15 (3)	14 (3)
Dolor en las extremidades ^f	79 (15)	66 (12)	61 (11)	8 (2)	8 (2)	7 (1)
Dolor musculoesquelético ^f	67 (13)	59 (11)	36 (7)	<1%	<1%	<1%
Dolor de tórax	60 (11)	51 (9)	39 (7)	6 (1)	<1%	<1%

Clasificación por sistema y órgano Término preferente	Todas las reacciones adversas*			Reacciones adversas grado 3/4 ^b		
	Rd Continuous (N = 532)	Rd18 (N = 540)	MPT (N = 541)	Rd Continuous (N = 532)	Rd18 (N = 540)	MPT (N = 541)
musculoesquelético ^f						
Debilidad muscular ^f	43 (8)	35 (7)	29 (5)	< 1%	8 (2)	< 1%
Dolor de cuello ^f	40 (8)	19 (4)	10 (2)	< 1%	< 1%	< 1%
Infecciones e infestaciones						
Bronquitis ^a	90 (17)	59 (11)	43 (8)	9 (2)	6 (1)	< 1%
Nasofaringitis ^f	80 (15)	54 (10)	33 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Infección del tracto urinario ^f	76 (14)	63 (12)	41 (8)	8 (2)	8 (2)	< 1%
Infección del tracto respiratorio superior ^{c,f}	69 (13)	53 (10)	31 (6)	< 1%	8 (2)	< 1%
Pneumonia ^{c,g}	93 (18)	87 (16)	56 (10)	60 (11)	57 (11)	41 (8)
Infección del tracto respiratorio ^h	35 (7)	25 (5)	21 (4)	7 (1)	< 1%	< 1%
Gripe ^f	33 (6)	23 (4)	15 (3)	< 1%	< 1%	0 (0)
Gastroenteritis ^f	32 (6)	17 (3)	13 (2)	0 (0)	< 1%	< 1%
Infección del tracto respiratorio inferior	29 (6)	14 (3)	16 (3)	10 (2)	< 1%	< 1%
Rinitis ^f	29 (6)	24 (4)	14 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Celulitis ^c	< 5%	< 5%	< 5%	8 (2)	< 1%	< 1%
Sepsis ^{c,g}	33 (6)	26 (5)	18 (3)	26 (5)	20 (4)	13 (2)
Trastornos del sistema nervioso						
Dolor de cabeza ^f	75 (14)	52 (10)	56 (10)	< 1%	< 1%	< 1%
Disgeusia ^f	39 (7)	45 (8)	22 (4)	< 1%	0 (0)	< 1%
Trastornos del sistema linfático y de la sangre^d						
Anemia	233 (44)	193 (36)	229 (42)	97 (18)	85 (16)	102 (19)
Neutropenia	186 (35)	178 (33)	328 (61)	148 (28)	143 (27)	243

Clasificación por sistema y órgano Término preferente	Todas las reacciones adversas*			Reacciones adversas grado 3/4 ^b		
	Rd Continuous (N = 532)	Rd18 (N = 540)	MPT (N = 541)	Rd Continuous (N = 532)	Rd18 (N = 540)	MPT (N = 541)
						(45)
Trombocitopenia	104 (20)	100 (19)	135 (25)	44 (8)	43 (8)	60 (11)
Neutropenia febril	7 (1)	17 (3)	15 (3)	6 (1)	16 (3)	14 (3)
Pancitopenia	< 1%	6 (1)	7 (1)	< 1%	< 1%	< 1%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^f	121 (23)	94 (17)	68 (13)	< 1%	< 1%	< 1%
Disnea ^g	117 (22)	89 (17)	113 (21)	30 (6)	22 (4)	18 (3)
Epistaxis ^f	32 (6)	31 (6)	17 (3)	< 1%	< 1%	0 (0)
Dolor orofaríngeo ^f	30 (6)	22 (4)	14 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Disnea por esfuerzo ^e	27 (5)	29 (5)	< 5%	6 (1)	< 1%	0 (0)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición						
Disminución del apetito	123 (23)	115 (21)	72 (13)	14 (3)	7 (1)	< 1%
Hipocalcemia ^h	91 (17)	62 (12)	38 (7)	35 (7)	20 (4)	11 (2)
Hiper glucemia	62 (12)	52 (10)	19 (4)	28 (5)	23 (4)	9 (2)
Hipocalcemia	57 (11)	56 (10)	31 (5,7)	23 (4,3)	19 (3,5)	8 (1,5)
Deshidratación ^h	25 (5)	29 (5)	17 (3)	8 (2)	13 (2)	9 (2)
Gota ^a	< 5%	< 5%	< 5%	8 (2)	0 (0)	0 (0)
Diabetes mellitus ^{h,c}	< 5%	< 5%	< 5%	8 (2)	< 1%	< 1%
Hipofosfatemia ^e	< 5%	< 5%	< 5%	7 (1)	< 1%	< 1%
Hiponatremia ^{h,c}	< 5%	< 5%	< 5%	7 (1)	13 (2)	6 (1)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo						
Erupción cutánea	139 (26)	151 (28)	105 (19)	39 (7)	38 (7)	33 (6)

Clasificación por sistema y órgano	Todas las reacciones adversas*			Reacciones adversas grado 3/4 ^b		
	Rd	Rd18	MPT	Rd	Rd18	MPT
	Continuos (N = 532)	(N = 540)	(N = 541)	Continuos (N = 532)	(N = 540)	(N = 541)
Término preferente						
Prurito ^f	47 (9)	49 (9)	24 (4)	< 1%	< 1%	< 1%
Trastornos psiquiátricos						
Insonnio	147 (28)	127 (24)	53 (10)	< 1%	6 (1)	0 (0)
Depresión	58 (11)	46 (9)	30 (6)	10 (2)	< 1%	< 1%
Trastornos vasculares						
Trombosis venosa profunda ^{c,g}	55 (10)	39 (7)	22 (4)	30 (6)	20 (4)	15 (3)
Hipotensión ^{c,g}	51 (10)	35 (7)	36 (7)	11 (2)	8 (2)	6 (1)
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos						
Caida ^f	43 (8)	25 (5)	25 (5)	< 1%	6 (1)	6 (1)
Contusión ^f	33 (6)	24 (4)	15 (3)	< 1%	< 1%	0 (0)
Trastornos oculares						
Cataratas	73 (14)	31 (6)	< 1%	31 (6)	14 (3)	< 1%
Cataratas subcapsulares ^h	< 5%	< 5%	< 5%	7 (1)	0 (0)	0 (0)
Exploraciones complementarias						
Disminución del peso	72 (14)	78 (14)	48 (9)	11 (2)	< 1%	< 1%
Trastornos cardíacos						
Fibrilación auricular ^g	37 (7)	25 (5)	25 (5)	13 (2)	9 (2)	6 (1)
Infarto de miocardio (incluido el agudo) ^{c,e,f}	< 5%	< 5%	< 5%	10 (2)	< 1%	< 1%
Trastornos renales y urinarios						
Insuficiencia renal (incluida la aguda) ^{c,g,f}	49 (9)	54 (10)	37 (7)	28 (5)	33 (6)	29 (5)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)						
Carcinoma de células escamosas ^{c,g}	< 5%	< 5%	< 5%	8 (2)	< 1%	0 (0)

Clasificación por sistema y órgano	Todas las reacciones adversas*			Reacciones adversas grado 3/4 ^b		
	Rd	Rd18	MPT	Rd	Rd18	MPT
	Continuos (N = 532)	(N = 540)	(N = 541)	Continuos (N = 532)	(N = 540)	(N = 541)
Término preferente						
Carcinoma de células basales ^{c,e,f}	< 5%	< 5%	< 5%	< 1%	< 1%	0 (0)

Nota: las clasificaciones por sistema y por órgano (SOC) y los términos preferentes (PT) reflejan la codificación de reacciones adversas usando el MedDRA. Un sujeto con múltiples ocurrencias de una reacción adversa es contabilizado una sola vez bajo el SOC/PT aplicable.

a Todos los eventos adversos emergentes del tratamiento en al menos el 5 % de los sujetos en los brazos Rd Continuo o Rd18 y al menos una frecuencia 2 % más alta (%) en los brazos Rd Continuo o Rd18 en comparación con la rama MPT

b Todos los eventos adversos emergentes del tratamiento de grado 3 o 4 en por lo menos 1,0% de los sujetos en las ramas Rd Continuous o Rd18 y una frecuencia por lo menos 1,0% mayor (%) en cualquiera de las ramas Rd Continuous o Rd18 en comparación con la rama MPT.

c Reacciones adversas serias emergentes del tratamiento en por lo menos 1,0% de los sujetos en las ramas Rd Continuous o Rd18 y una frecuencia por lo menos 1,0% mayor (%) en cualquiera de las ramas Rd Continuous o Rd18 en comparación con la rama MPT.

d Los términos preferentes para el SOC trastornos de la sangre y del sistema linfático se incluyeron por criterio médico como reacciones adversas conocidas para Rd Continuous/Rd18, y también se han informado como serias.

e Nota a pie de página “a” no aplicable

f Nota a pie de página “b” no aplicable.

@ - reacciones adversas en las cuales por lo menos una resultó fatal

% - reacciones adversas en las cuales por lo menos una se consideró de amenaza de vida (si el resultado de la reacción fue la muerte, se incluyó con los casos de muerte)

*PT para los términos de reacciones adversas combinadas:

Dolor abdominal: dolor abdominal, dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior, dolor gastrointestinal

Neumonías: neumonía, neumonía lobar, neumonía neumocócica, bronconeumonía, neumonía por pneumocystis jiroveci, neumonía por legionella, neumonía estafilocócica, neumonía por klebsiella, neumonía atípica, neumonía bacteriana, neumonía por escherichia, neumonía estreptocócica, neumonía viral

Sepsis: Sepsis, shock séptico, urosepsis, sepsis por escherichia, sepsis neutropénica, sepsis neumocócica, sepsis estafilocócica, sepsis bacteriana, sepsis meningocócica, sepsis enterocócica, sepsis por klebsiella, sepsis por pseudomonas

Erupción cutánea: erupción cutánea, erupción cutánea pruriginosa, erupción cutánea eritematosa, erupción cutánea maculopapular, erupción cutánea generalizada, erupción cutánea papular, erupción cutánea exfoliativa, erupción cutánea folicular, erupción cutánea macular, erupción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos, eritema multiforme, erupción cutánea pustular

Trombosis venosa profunda: trombosis venosa profunda, trombosis venosa de las extremidades, trombosis venosa.

Después de por lo menos una terapia previa para MM

En dos estudios, se evaluaron datos de 703 pacientes, quienes recibieron por lo menos una dosis de REVLIMID/dexametasona (353 pacientes) o placebo/dexametasona (350 pacientes).

En el grupo de tratamiento REVLIMID/dexametasona, 269 pacientes (76%) tuvieron por lo menos una interrupción de la dosis con o sin reducción de la dosis de REVLIMID en comparación con 199 pacientes (57%) en el grupo de tratamiento placebo/dexametasona. De estos pacientes que tuvieron una interrupción de la dosis con o sin reducción de la dosis, el 50% del grupo de tratamiento REVLIMID/dexametasona tuvo por lo menos una interrupción adicional de la dosis con o sin reducción de la dosis en comparación con el

21% en el grupo de tratamiento placebo/dexametasona. La mayoría de las reacciones adversas y las reacciones adversas grados 3/4 fueron más frecuentes en los pacientes que recibieron la combinación de REVLIMID/dexametasona en comparación con placebo/dexametasona.

Las tablas 10, 11 y 12 resumen las reacciones adversas informadas para los grupos REVLIMID/dexametasona y placebo/dexametasona.

Tabla 10: Reacciones adversas informadas en $\geq 5\%$ de los pacientes y con una diferencia $\geq 2\%$ en el porcentaje de pacientes entre los grupos REVLIMID/dexametasona y placebo/dexametasona		
Clasificación por sistema y órgano/Término preferente	REVLIMID/Dex ^a (N = 353) n (%)	Placebo/Dex ^a (N = 350) n (%)
Trastornos del sistema linfático y de la sangre		
Neutropenia ⁵⁵	149 (42)	22 (6)
Anemia ⁵⁶	111 (31)	83 (24)
Trombocitopenia ⁵⁷	76 (22)	37 (11)
Leucopenia	28 (8)	4 (1)
Linfopenia	19 (5)	5 (1)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga	155 (44)	146 (42)
Pirexia	97 (28)	82 (23)
Edema periférico	93 (26)	74 (21)
Dolor en el pecho	29 (8)	20 (6)
Letargia	24 (7)	8 (2)
Trastornos gastrointestinales		
Constipación	143 (41)	74 (21)
Diarrea ⁵⁸	136 (39)	96 (27)
Náuseas ⁵⁹	92 (26)	75 (21)
Vómitos ⁶⁰	43 (12)	33 (9)
Dolor abdominal ⁶¹	35 (10)	22 (6)
Boca seca	25 (7)	13 (4)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Calambre muscular	118 (33)	74 (21)
Dolor de espalda	91 (26)	65 (19)
Dolor en los huesos	48 (14)	39 (11)
Dolor en las extremidades	42 (12)	32 (9)
Trastornos del sistema nervioso		
Mareos	82 (23)	59 (17)
Temblor	75 (21)	26 (7)

Disgeusia	54 (15)	34 (10)
Hipoaestesia	36 (10)	25 (7)
Neuropatía ^a	23 (7)	13 (4)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Disnea	83 (24)	60 (17)
Nasofaringitis	62 (18)	31 (9)
Faringitis	48 (14)	33 (9)
Bronquitis	40 (11)	30 (9)
Infecciones^b e infestaciones		
Infección del tracto respiratorio superior	87 (25)	55 (16)
Neumonía ^b	48 (14)	29 (8)
Infección del tracto urinario	30 (9)	19 (5)
Sinusitis	26 (7)	16 (5)
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo		
Erupción cutánea ^c	75 (21)	33 (9)
Incremento de la transpiración	35 (10)	25 (7)
Piel seca	33 (9)	14 (4)
Prurito	27 (8)	18 (5)
Trastornos del metabolismo y nutrición		
Anorexia	55 (16)	34 (10)
Hipopotasemia	48 (14)	21 (6)
Hipocalcemia	31 (9)	10 (3)
Disminución del apetito	24 (7)	14 (4)
Deshidratación	23 (7)	15 (4)
Hipomagnesemia	24 (7)	10 (3)
Exploraciones complementarias		
Disminución de peso	69 (20)	52 (15)
Trastornos oculares		
Visión borrosa	61 (17)	40 (11)
Trastornos vasculares		
Trombosis venosa profunda ^b	33 (9)	15 (4)
Hipertensión	28 (8)	20 (6)
Hipotensión	25 (7)	15 (4)

Tabla 11: Reacciones adversas grado 3/4 informadas en $\geq 2\%$ de los pacientes y con una diferencia $\geq 1\%$ en el porcentaje de pacientes entre los grupos REVLIMID/dexametasona y placebo/dexametasona

Clasificación por sistema y órgano/Término preferente	REVLIMID/Dex ^a (N = 353) n (%)	Placebo/Dex ^b (N = 350) n (%)
Trastornos del sistema linfático y de la sangre		
Neutropenia ^b	118 (33)	12 (3)
Trombocitopenia ^b	43 (12)	22 (6)
Anemia ^b	35 (10)	20 (6)
Leucopenia	14 (4)	<1%
Linfopenia	10 (3)	4 (1)
Neutropenia febril ^b	8 (2)	0 (0)
Trastornos generales y alteraciones del lugar de administración		
Fatiga	23 (7)	17 (5)
Trastornos vasculares		
Trombosis venosa profunda ^b	29 (8)	12 (3)
Infecciones^a e infestaciones		
Neumonía ^b	30 (9)	19 (5)
Infección del tracto urinario	5 (1)	<1%
Trastornos del metabolismo y la nutrición		
Hipopotasemia	17 (5)	5 (1)
Hipocalcemia	13 (4)	6 (2)
Hipofosfatemia	9 (3)	0 (0)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Embolia pulmonar ^b	14 (4)	<1%
Distrés respiratorio ^b	4 (1)	0 (0)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Debilidad muscular	20 (6)	10 (3)
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea ^b	11 (3)	4 (1)
Coestipación	7 (2)	<1%

Náuseas ⁱⁱⁱ	6 (2)	<1%
Trastornos cardíacos		
Fibrilación auricular ⁱⁱⁱ	15 (4)	4 (1)
Taquicardia	6 (2)	<1%
Insuficiencia cardíaca congestiva ⁱⁱⁱ	5 (1)	<1%
Trastornos del sistema nervioso		
Síncope	10 (3)	<1%
Marcos	7 (2)	<1%
Trastornos oculares		
Cataratas	6 (2)	<1%
Catarata unilateral	5 (1)	0 (0)
Trastorno psiquiátrico		
Depresión	10 (3)	6 (2)

Tabla 12: Reacciones adversas graves reportadas en $\geq 1\%$ de los pacientes y con una diferencia $\geq 1\%$ en el porcentaje de pacientes entre los grupos REVLIMID/dexametasona y placebo/dexametasona

Clasificación por sistema y órgano/Término preferente	REVLIMID/Dex ⁱⁱ (N = 353) n (%)	Placebo/Dex ⁱⁱ (N = 350) n (%)
Trastornos del sistema linfático y de la sangre		
Neutropenia febril ^{iv}	6 (2)	0 (0)
Trastornos vasculares		
Trombosis venosa profunda ^{iv}	26 (7)	11 (3)
Infeccionesⁱⁱ e infestaciones		
Neumonía	33 (9)	21 (6)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Embolia pulmonar ⁱⁱⁱ	13 (4)	<1%
Trastornos cardíacos		
Fibrilación auricular ⁱⁱⁱ	11 (3)	<1%
Insuficiencia cardíaca congestiva ⁱⁱⁱ	5 (1)	0 (0)
Trastornos del sistema nervioso		
Accidente cerebrovascular ⁱⁱⁱ	7 (2)	<1%
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea ⁱⁱⁱ	6 (2)	<1%
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolor de hueso	4 (1)	0 (0)

Para las tablas 10, 11 y 12 de arriba:

ⁱⁱⁱ reacciones adversas en las cuales por lo menos una resultó fatal.

^{iv} reacciones adversas en las cuales por lo menos una se consideró que puso en peligro la vida (si el resultado de la reacción fue muerte, se incluye en los casos de muerte) .

La mediana de duración de exposición entre los pacientes tratados con REVLIMID/dexametasona fue 44 semanas, mientras que la mediana de duración de exposición entre los pacientes tratados con placebo/dexametasona fue 23 semanas. Esto

debería considerarse cuando se compara la frecuencia de reacciones adversas entre los dos grupos de tratamiento REVLIMID/dexametasona vs. placebo/dexametasona.

Tromboembolia venosa y arterial

TEV y TEA están aumentados en pacientes tratados con REVLIMID.

La trombosis venosa profunda se informó como una reacción adversa grave (7,4%) o severa (8,2%) en una mayor proporción en el grupo REVLIMID/dexametasona en comparación con el 3,1% y el 3,4% en el grupo placebo/dexametasona, respectivamente en los 2 estudios en pacientes con por lo menos 1 terapia previa, con discontinuación debido a reacciones adversas relacionadas con la trombosis venosa profunda informadas en proporciones comparables entre los grupos. En el estudio NDMM, se informó trombosis venosa profunda como una reacción adversa (todos los grados: 10,3%, 7,2%, 4,1%), como una reacción adversa seria (3,6%, 2,0%, 1,7%), y como una reacción adversa de grado 3/4 (5,6%, 3,7%, 2,8%) en las ramas Rd Continuous, Rd18 y MPT, respectivamente. Las discontinuaciones y las reducciones de la dosis debido a reacciones adversas de trombosis venosa profunda se informaron a tasas comparables entre las ramas Rd Continuous y Rd18 (ambas < 1%). La interrupción del tratamiento de REVLIMID por reacciones adversas de trombosis venosa profunda se informó a tasas comparables entre las ramas Rd Continuous (2,3%) y Rd18 (1,5%).

La embolia pulmonar (EP) se informó como una reacción adversa seria (3,7%) o de grados 3/4 (4,0%) en una proporción mayor en el grupo REVLIMID/dexametasona en comparación con el 0,9% (serio o grado 3-4) en el grupo placebo/dexametasona en los 2 estudios en pacientes con por lo menos 1 terapia previa, con discontinuación debido a reacciones adversas relacionadas con la EP informadas en proporciones comparables entre los grupos.

En el estudio NDMM, la frecuencia de las reacciones adversas de EP fue similar entre las ramas Rd Continuous, Rd18 y MPT para reacciones adversas (todos los grados: 3,9%, 73,3%, y 4,3% respectivamente), como una reacción adversa seria (3,8%, 2,8%, y 3,7% respectivamente), y como una reacción adversa de grado 3/4 (3,8%, 3,0%, y 3,7% respectivamente).

El infarto de miocardio se informó como una reacción adversa seria (1,7%) o severa (1,7%) en una tasa más alta en el grupo de REVLIMID/dexametasona en comparación con 0,6% y 0,6% respectivamente, en el grupo placebo/dexametasona. La discontinuación debido a reacciones adversas de infarto de miocardio (incluido el agudo) fue de 0,8% en el grupo de REVLIMID/dexametasona y ninguna en el grupo placebo/dexametasona. En el estudio NDMM, se informó infarto de miocardio (incluido el agudo) como una reacción adversa (todos los grados: 2,4%, 0,6% y 1,1%), como una reacción adversa seria (2,3%, 0,6% y 1,1%), o como una reacción adversa severa (1,9%, 0,6% y 0,9%) en las ramas Rd Continuous, Rd18 y MPT, respectivamente.

Se informó ACV como una reacción adversa seria (2,3%) o severa (2,0%) en el grupo REVLIMID/dexametasona en comparación con 0,9% y 0,9% respectivamente en el grupo placebo/dexametasona. La discontinuación por ACV fue del 1,4% en el grupo REVLIMID/

dexametasona y del 0,3% en el grupo placebo/dexametasona. En el estudio NDMM, se informó ACV como una reacción adversa (todos los grados: 0,8%, 0,6% y 0,6%), como una reacción adversa seria (0,8%, 0,6 % y 0,6%) o como una reacción adversa severa (0,6%, 0,6%, 0,2%) en las ramas Rd Continuous, Rd18 y MPT, respectivamente.

Otras reacciones adversas después de por lo menos una terapia previa para MM:
En estos dos estudios, se informaron las siguientes reacciones adversas no descritas más arriba que se produjeron en una proporción del $\geq 1\%$ y de por lo menos dos veces el porcentaje de placebo.

Trastornos del sistema linfático y de la sangre: pancitopenia, anemia hemolítica autoinmune.

Trastornos cardíacos: bradicardia, infarto de miocardio, angina de pecho.

Trastornos endócrinos: hirsutismo.

Trastornos oculares: ceguera, hipertensión ocular.

Trastornos gastrointestinales: hemorragia gastrointestinal, glosodinia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: malestar.

Investigaciones: pruebas de la función hepática con resultados anormales, incremento de la alanina aminotransferasa.

Trastornos del sistema nervioso: isquemia cerebral.

Trastornos psiquiátricos: cambios del estado de ánimo, alucinaciones, pérdida de la libido.

Trastorno del aparato reproductor y de la mama: disfunción eréctil.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: tos, ronquera.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: exantema, hiperpigmentación de la piel.

Síndromes mielodisplásicos

Un total de 148 pacientes recibieron por lo menos 1 dosis de 10 mg de REVLIMID en el estudio clínico de SMD relacionado con delección del 5q. Por lo menos un evento adverso se informó en todos los 148 pacientes que fueron tratados con la dosis inicial de 10 mg de REVLIMID. Los eventos adversos informados con mayor frecuencia estuvieron relacionados con trastornos del sistema linfático y de la sangre, trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, trastornos gastrointestinales, y trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración.

Los eventos adversos observados informados con mayor frecuencia fueron trombocitopenia (61,5%; 91/148) y neutropenia (58,8%; 87/148). Le siguieron diarrea (48,6%; 72/148), prurito (41,9%; 62/148), erupción cutánea (35,8%; 53/148) y fatiga (31,1%; 46/148). La tabla siguiente resume los eventos adversos que fueron informados en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con REVLIMID en el estudio clínico de SMD relacionado con delección del 5q. La tabla 14 resume las reacciones adversas grado 3 y grado 4 observadas con mayor frecuencia independientemente de la relación con el tratamiento con REVLIMID. En los estudios de rama única realizados, a menudo no es posible distinguir eventos adversos que están relacionados con el fármaco y aquellos que reflejan la enfermedad subyacente del paciente.

Tabla 13: Resumen de eventos adversos informados en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con REVLIMID® en el estudio clínico de SMD relacionado con delección del 5q

Clasificación por sistema y órgano/ Término preferente [a]	10 mg general (N=148)	
Pacientes con por lo menos un evento adverso	148	(100)
Trastornos del sistema linfático y de la sangre		
Trombocitopenia	91	(62)
Neutropenia	87	(59)
Anemia	17	(12)
Leucopenia	12	(8)
Neutropenia febril	8	(5)
Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo		
Prurito	62	(42)
Erupción cutánea	53	(36)
Piel seca	21	(14)
Contusión	12	(8)
Sudor nocturno	12	(8)
Mayor transpiración	10	(7)
Equimosis	8	(5)
Eritema	8	(5)
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	72	(49)
Constipación	35	(24)
Náuseas	35	(24)
Dolor abdominal	18	(12)
Vómitos	15	(10)
Dolor abdominal superior	12	(8)
Boca seca	10	(7)

Heces blandas	9	(6)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Nasofaringitis	34	(23)
Tos	29	(20)
Disnea	25	(17)
Faringitis	23	(16)
Epistaxis	22	(15)
Disnea por esfuerzo	10	(7)
Rinitis	10	(7)
Bronquitis	9	(6)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga	46	(31)
Pirexia	31	(21)
Edema periférico	30	(20)
Astenia	22	(15)
Edema	15	(10)
Dolor	10	(7)
Escalofríos	9	(6)
Dolor de tórax	8	(5)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Artralgia	32	(22)
Dolor de espalda	31	(21)
Calambre muscular	27	(18)
Dolor en las extremidades	16	(11)
Mialgia	13	(9)
Hinchazón periférica	12	(8)
Trastornos del sistema nervioso		
Mareos	29	(20)
Dolor de cabeza	29	(20)
Hipoestesia	10	(7)
Disgeusia	9	(6)
Neuropatía periférica	8	(5)
Infecciones e infestaciones		

Infección del tracto respiratorio superior	22	(15)
Neumonía	17	(12)
Infección del tracto urinario	16	(11)
Sinusitis	12	(8)
Celulitis	8	(5)
Trastornos del metabolismo y la nutrición		
Hipopotasemia	16	(11)
Anorexia	15	(10)
Hipomagnesemia	9	(6)
Investigaciones		
Aumento de alanina aminotransferasa	12	(8)
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	15	(10)
Depresión	8	(5)
Trastornos renales y urinarios		
Disuria	10	(7)
Trastornos vasculares		
Hipertensión	9	(6)
Trastornos endocrinos		
Hipotiroidismo adquirido	10	(7)
Trastornos cardíacos		
Palpitaciones	8	(5)

[a] La clasificación por sistema y órgano y los términos preferentes están codificados usando el diccionario MedDRA. La clasificación por sistema y órgano y los términos preferentes se enumeran en orden descendente de frecuencia para la columna General. Un paciente con manifestaciones múltiples de un EA se cuenta sólo una vez en la categoría de EA.

Tabla 14: Eventos adversos grado 3 y 4 observados con mayor frecuencia^[1] independientemente de la relación con el tratamiento del estudio clínico MDS con delección 5q	
Términos preferentes^[2]	10 mg (N=148)

Pacientes con por lo menos un EA grados 3/4	131	(89)
Neutropenia	79	(53)
Trombocitopenia	74	(50)
Neumonía	11	(7)
Erupción cutánea	10	(7)
Anemia	9	(6)
Leucopenia	8	(5)
Fatiga	7	(5)
Disnea	7	(5)
Dolor de espalda	7	(5)
Neutropenia febril	6	(4)
Náuseas	6	(4)
Diarrea	5	(3)
Pirexia	5	(3)
Sepsis	4	(3)
Mareos	4	(3)
Granulocitopenia	3	(2)
Dolor de tórax	3	(2)
Embolia pulmonar	3	(2)
Dificultad respiratoria	3	(2)
Prurito	3	(2)
Pancitopenia	3	(2)
Calambre muscular	3	(2)
Infección del tracto respiratorio	2	(1)
Infección del tracto respiratorio superior	2	(1)
Astenia	2	(1)
Insuficiencia multiorgánica	2	(1)
Epistaxis	2	(1)
Hipoxia	2	(1)
Efusión pleural	2	(1)
Neumonitis	2	(1)
Hipertensión pulmonar	2	(1)
Vómitos	2	(1)
Aumento de la transpiración	2	(1)
Artralgia	2	(1)
Dolor en las extremidades	2	(1)
Dolor de cabeza	2	(1)
Síncope	2	(1)

^[1] Eventos adversos con frecuencia $\geq 1\%$ en el grupo general de 10 mg. Los grados 3 y 4 se basan en los Criterios de Toxicidad Común del Instituto Nacional del Cáncer (NCI CTC, *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*) versión 2.

^[2] Los eventos adversos están codificados usando el diccionario MedDRA. Un paciente con manifestaciones múltiples de un EA se cuenta sólo una vez en la categoría del evento adverso.

En otros estudios clínicos de REVLIMID en pacientes con SMD, se informaron los siguientes eventos adversos graves (independientemente de la relación con el tratamiento con el fármaco experimental) no descritos en las tablas 13 o 14

Trastornos del sistema linfático y de la sangre: anemia hemolítica tipo cálida, infarto esplénico, depresión de la médula ósea, coagulopatía, hemólisis, anemia hemolítica, anemia refractaria.

Trastornos cardíacos: insuficiencia cardíaca congestiva, fibrilación auricular, angina de pecho, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, paro cardiorrespiratorio, cardiomiopatía, infarto de miocardio, isquemia miocárdica, fibrilación auricular agravada, bradicardia, shock cardiogénico, edema pulmonar, arritmiasupraventricular, taquiarritmia, disfunción ventricular.

Trastornos del oído y del laberinto: vértigo.

Trastornos endócrinos: enfermedad de Basedow.

Trastornos gastrointestinales: hemorragia gastrointestinal, colitis isquémica, perforación intestinal, hemorragia rectal, pólipos del colon, diverticulitis, disfagia, gastritis, gastroenteritis, enfermedad de reflujo gastroesofágico, hernia inguinal obstructiva, síndrome de intestino irritable, melena, pancreatitis por obstrucción biliar, pancreatitis, absceso perirrectal, obstrucción del intestino delgado, hemorragia gastrointestinal superior.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: progresión de la enfermedad, caída, marcha anormal, pirexia intermitente, nódulo, escalofríos, muerte súbita.

Trastornos hepato biliares: hiperbilirrubinemia, colecistitis aguda, colecistitis, insuficiencia hepática.

Trastornos del sistema inmune: hipersensibilidad.

Infecciones e infestaciones: infección, bacteremia, infección de línea central, infección por Clostridium, infección de oído, sepsis por Enterobacter, infección por hongos, infección viral por herpes, gripe, infección del riñón, sepsis por Klebsiella, neumonía lobar, infección localizada, infección oral, infección por Pseudomonas, shock séptico, sinusitis aguda, sinusitis, infección estafilocócica, urosepsis.

Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimiento: fractura de fémur, reacción a la transfusión, fractura de vértebra cervical, fractura de cuello femoral, fractura de pelvis, fractura de cadera, sobredosis, hemorragia post-procedimiento, fractura de costilla, accidente de tránsito, fractura con compresión de médula espinal.

Investigaciones: aumento de creatinina en sangre, cultivo negativo, disminución de hemoglobina, pruebas de función hepática con resultados anormales, aumento de troponina I.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: deshidratación, gota, hipernatremia, hipoglucemia.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: artritis, artritis agravada, artritis gotosa, dolor de cuello, pirofosfato condrocalcinosis.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas: leucemia aguda, leucemia mieloide aguda, carcinoma bronquioloalveolar, cáncer de pulmón con metástasis, linfoma, cáncer de próstata con metástasis.

Trastornos del sistema nervioso: accidente cerebrovascular, afasia, infarto cerebeloso, infarto cerebral, disminución del nivel de conciencia, disartria, migraña, compresión de médula espinal, hemorragia subaracnoidea, accidente isquémico transitorio.

Trastornos psiquiátricos: estado de confusión.

Trastornos renales y urinarios: insuficiencia renal, hematuria, insuficiencia renal aguda, azotemia, cálculos uretrales, masa renal.

Trastornos del sistema reproductivo y de la mama: dolor pélvico.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: bronquitis, enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias exacerbada, insuficiencia respiratoria, disnea exacerbada, enfermedad pulmonar intersticial, infiltración pulmonar, sibilancia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: dermatosis neutrofílica febril aguda.

Trastornos del sistema vascular: trombosis venosa profunda, hipotensión, trastorno de la arteria aorta, isquemia, tromboflebitis superficial, trombosis.

Experiencia poscomercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas a partir de experiencia poscomercialización a escala mundial con REVLIMID:

Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con fiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición del fármaco.

Trastornos endócrinos: Hipotiroidismo, hipertiroidismo

Trastornos hepatobiliares: Insuficiencia hepática (incluyendo fatalidad), hepatitis tóxica, hepatitis citolítica, hepatitis colestásica, hepatitis citolítica / colestática mixta, pruebas de laboratorio hepáticas, transitorias anormales

Trastornos del sistema inmunológico: Angioedema, anafilaxis, enfermedad aguda de injerto contra el huésped (tras trasplante hematopoyético alogénico); rechazo de trasplante de órgano sólido.

Infecciones e infestaciones: Reactivación viral (como el virus de la hepatitis B y el herpes zóster [culebrilla]). Se han reportado casos de leucoencefalopatía progresiva multifocal.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos los quistes y los pólipos):

Síndrome de lisis tumoral, reacción de llamarada tumoral

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: neumonitis

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

Para más información acerca del programa de prevención de embarazo comuníquese con safety_colombia@bms.com

Si se produce un embarazo durante el tratamiento debe suspender de inmediato el tratamiento con REVLIMID.

Toda sospecha de exposición durante el embarazo a REVLIMID debe ser informado al departamento de información médica de Bristol Myers Squibb correo electrónico: infomedicalatam@bms.com. línea telefónica gratuita: 01800-51-81061

Nuevas interacciones:

Digoxina

Al co-administrar digoxina con dosis múltiples de REVLIMID (10 mg/día), la C_{max} y el AUC_{0-∞} de digoxina se incrementaron en un 14%. Durante la administración de REVLIMID, se recomienda el monitoreo periódico de los niveles plasmáticos de digoxina de acuerdo con el criterio clínico y sobre la base de la práctica clínica estándar en pacientes que reciben este medicamento.

Terapias concomitantes que pueden incrementar el riesgo de trombosis

Los agentes eritropoyéticos u otros agentes que pueden incrementar el riesgo de trombosis, como terapias que contienen estrógenos, deberían utilizarse con precaución luego de hacer una evaluación de riesgo-beneficio en pacientes con mieloma múltiple que reciben REVLIMID con dexametasona.

Warfarina

La co-administración de dosis múltiples de REVLIMID (10 mg) con una dosis única de warfarina (25 mg) no tuvo efecto sobre la farmacocinética de lenalidomida total y R- y S-warfarina. Se observaron cambios esperados en las evaluaciones de laboratorio de tiempo de protrombina (PT, Prothrombin Time) y rango internacional normalizado (INR, International Normalized Ratio) luego de la administración de warfarina, pero estos cambios no se vieron afectados por la administración concomitante de REVLIMID. Se desconoce si hay interacción entre dexametasona y warfarina. En pacientes con mieloma múltiple que reciben warfarina en forma concomitante, se recomienda controlar el PT y el INR.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar inserto y la información para prescribir Versión septiembre 2023, allegado mediante Radicado No. 20231274228, 20231271676, 20231273940, 20231271685.

3.1.9.5 KLARICID® TABLETAS 500 MG KLARICID® UD

Expediente : 19961994
20086452
Radicado : 20211057935 / 20241026517
20211057937 / 20241026676
Fecha : 06/02/2024
Interesado : LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 500 mg de claritromicina

Cada tableta de liberación controlada contiene 500 mg de claritromicina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta, tableta de liberación controlada

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, la evaluación de la respuesta al Auto No. 2023010467 y Auto No. 2023010464, con el fin de aprobar los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Inserto para el usuario e Información para el prescriptor, versión: CCDS000046 Versión 9, allegado mediante radicado No. 20241026517 y 20241026676

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado mediante respuesta al Auto No. 20241026517 y 20241026676, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Inserto para el usuario e Información para el prescriptor, versión: CCDS000046 Versión 9, allegado mediante radicado No. 20241026517 y 20241026676
- Dosificación

Dosificación:

Klaricid® 500 mg

La dosis de claritromicina depende del estado clínico del paciente y debe ser definida en cualquier caso por el médico.

Adultos:

La dosis habitual recomendada de claritromicina en adultos y niños de 12 años o más de edad es una tableta de 250 mg dos veces al día. En infecciones graves, la dosis puede aumentarse a 500 mg dos veces al día. La duración habitual del tratamiento es de 7 a 14 días, a excepción del tratamiento de neumonía adquirida en la comunidad y sinusitis, que requieren 6 a 14 días de tratamiento.

Para el tratamiento y la profilaxis de infecciones diseminadas debido al complejo *Mycobacterium avium* (CMA), la claritromicina puede administrarse por vía oral a una dosis de 500 mg dos veces al día, junto con otros antimicrobianos.

El tratamiento de las infecciones diseminadas producidas por el CMA en pacientes con SIDA debe continuar, siempre y cuando se demuestre un beneficio clínico y microbiológico. Claritromicina debe utilizarse junto con otros medicamentos antimicobacterianos.

El tratamiento de otras infecciones micobacterianas no tuberculosas debe continuar a discreción del médico.

Dosis para la profilaxis de infecciones producidas por el CMA: la dosis recomendada de claritromicina en adultos es 500 mg dos veces al día.

En el tratamiento de infecciones odontogénicas, la dosis de claritromicina es una tableta de 250 mg dos veces al día durante cinco días.

Para la erradicación de *H. pylori* en la úlcera péptica se administra claritromicina, en general una dosis de 500mg dos veces al día durante 7 a 14 días, junto con otro antimicrobiano y con un inhibidor de la bomba de protones o con un antihistamínico H2.

Insuficiencia Renal:

En pacientes con insuficiencia renal con depuración de creatinina menor a 30 ml/min, la dosis de tabletas de claritromicina debe reducirse a la mitad, es decir, 250 mg una vez al día o 250 mg dos veces al día en infecciones más graves. En estos pacientes el tratamiento no debe continuar durante más de 14 días. No se ha establecido la seguridad y eficacia de 500 mg de claritromicina en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática

En pacientes con una combinación de insuficiencia hepática (leve a moderada) y renal, puede ser apropiada una dosis disminuida de claritromicina o intervalos de dosificación prolongados.

Claritromicina se puede administrar sin ajuste de dosis en presencia de insuficiencia hepática si hay una función renal normal.

Claritromicina está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave en combinación con insuficiencia renal.

Población Pediátrica:

Las tabletas de claritromicina no son adecuadas para niños menores de 12 años que pesen menos de 30 kg. Otras formas farmacéuticas están más adaptadas para estos pacientes.

Klaricid® UD

Adultos:

La dosis habitual recomendada de tabletas de liberación modificada (LM) de claritromicina en adultos y niños de 12 años o más de edad es 500 mg una vez al día con alimentos. En infecciones más graves, la dosis podría aumentarse a 1000 mg una vez al día (2 x 500 mg). La duración habitual del tratamiento es 5 a 14 días, a excepción del tratamiento de neumonía adquirida en la comunidad y sinusitis, que requieren 6 a 14 días de tratamiento.

Infecciones Odontogénicas: En el tratamiento de infecciones odontogénicas, la dosis habitual de claritromicina LM es una tableta de 500 mg una vez al día durante 5 días.

No se deben triturar ni masticar las tabletas de liberación modificada de claritromicina.

Insuficiencia Renal:

En pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 mL/min), la dosis habitual recomendada es 250 mg una vez al día. Debido a que las tabletas de liberación modificada no se pueden dividir, en su lugar se deben utilizar tabletas de liberación inmediata. En infecciones más graves, la dosis recomendada es una tableta de liberación

modificada de 500 mg una vez al día. No se requieren ajustes de la dosis para los pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina de 30 a 60 ml/min).

Población Pediátrica:

No se ha estudiado el uso de claritromicina liberación modificada (LM) en niños.

3.1.9.6 HYDREA CAPSULAS 500 mg

Expediente : 42034
Radicado : 20211303337 / 20241130321
Fecha : 28/05/2024
Interesado : LABORATORIOS BIOPAS S.A.

Composición: Cada cápsula contiene 500 mg de hidroxiurea

Forma farmacéutica: Cápsula

Solicitud: El interesado da respuesta al Auto No. 2024002502, solicitando a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto e Información para prescribir Versión Mar 2016 (Rev Jun 2022), allegado mediante radicado No. 20241130321

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado mediante respuesta al Auto No. 2024002502, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Nuevas precauciones y advertencias
- Nuevas reacciones adversas
- Inserto e Información para prescribir Versión Mar 2016 (Rev Jun 2022), allegado mediante radicado No. 20241130321
- Dosificación

Nuevas precauciones y advertencias:

ADVERTENCIAS

El tratamiento con hidroxycarbamida (hidroxiurea) no debe ser iniciado si la función de la médula ósea está marcadamente deprimida.

Puede ocurrir supresión de la médula ósea, y generalmente la leucopenia es la primera y más común manifestación. La trombocitopenia y la anemia ocurren con menos frecuencia y rara vez se observan sin una leucopenia precedente. Sin embargo, la recuperación de la mielosupresión es rápida cuando la terapia es interrumpida. Debiera mantenerse en mente que la depresión de la médula ósea es más probable en pacientes quienes previamente

han recibido radioterapia o agentes quimioterapéuticos citotóxicos para el cáncer; la hidroxycarbamida (hidroxiurea) debe ser usada con mucha precaución en tales pacientes.

Se han notificado casos de anemia hemolítica en pacientes tratados con hidroxycarbamida (hidroxiurea) para enfermedades mieloproliferativas. Los pacientes que desarrollan anemia persistente deben someterse a pruebas de laboratorio para evaluar la presencia de hemólisis. Si se confirma el diagnóstico de anemia hemolítica, debe interrumpirse el tratamiento con hidroxycarbamida (hidroxiurea).

Los pacientes que han recibido terapia de irradiación en el pasado pueden tener una exacerbación del eritema post-irradiación.

En pacientes infectados con VIH durante la terapia con hidroxycarbamida (hidroxiurea) y didanosina, con o sin Estavudina, ha ocurrido pancreatitis fatal y no fatal. Se ha reportado hepatotoxicidad e insuficiencia hepática resultantes en muerte durante la fase de vigilancia post-mercadeo en pacientes infectados con VIH tratados con hidroxycarbamida (hidroxiurea) y otros agentes antiretrovirales.

Los eventos hepáticos fatales fueron reportados, más a menudo, en pacientes tratados con la combinación de hidroxycarbamida (hidroxiurea), didanosina y estavudina. Esta combinación debe ser evitada.

La neuropatía periférica, la cual fue severa en algunos casos, ha sido reportada en pacientes infectados con VIH que recibían hidroxycarbamida (hidroxiurea) en combinación con agentes antiretrovirales, incluyendo didanosina, con o sin estavudina.

La anemia severa debe ser corregida antes de iniciar la terapia con hidroxycarbamida (hidroxiurea).

Anormalidades eritrocíticas: eritropoyesis megaloblástica, la cual es autolimitante, a menudo es observada tempranamente en el curso de la terapia con hidroxycarbamida (hidroxiurea). El cambio morfológico se asemeja a la anemia perniciosa, pero no está relacionada con la deficiencia de vitamina B12 o de ácido fólico. La macrocitosis puede enmascarar el desarrollo incidental de deficiencia de ácido fólico; Se recomiendan las determinaciones regulares de ácido fólico sérico. La hidroxycarbamida (hidroxiurea) también puede retardar la depuración del hierro plasmático y reducir la tasa de utilización del hierro por los eritrocitos, pero parece que no altera el tiempo de supervivencia de los glóbulos rojos.

Los pacientes ancianos pueden ser más sensibles a los efectos de la hidroxycarbamida (hidroxiurea), y pueden requerir un régimen de dosificación más bajo.

Se ha reportado leucemia secundaria en pacientes que reciben hidroxycarbamida (hidroxiurea) a largo plazo para trastornos mieloproliferativos, tales como policitemia vera y trombocitemia. Se desconoce si este efecto leucemogénico es secundario a la hidroxycarbamida (hidroxiurea) o si está asociado con la enfermedad de base del paciente.

Toxicidades vasculíticas cutáneas, incluyendo ulceraciones vasculíticas y gangrena, han ocurrido en pacientes con trastornos mieloproliferativos durante la terapia con hidroxycarbamida (hidroxiurea). Estas toxicidades vasculíticas fueron informadas más a menudo en pacientes con un historial de haber recibido o de estar recibiendo en ese momento terapia con interferón. Debido a los resultados clínicos potencialmente severos para las úlceras vasculíticas cutáneas reportadas en pacientes con enfermedad mieloproliferativa, la hidroxycarbamida (hidroxiurea) debe ser descontinuada si se desarrollan ulceraciones vasculíticas cutáneas y debe iniciarse el tratamiento con agentes citoreductores alternativos como se indica.

En pacientes tratados por neoplasia mieloproliferativa se ha reportado enfermedad pulmonar intersticial, incluida fibrosis pulmonar, infiltración pulmonar, neumonitis y alveolitis / alveolitis alérgica que puede resultar en un desenlace fatal. Los pacientes que desarrollen pirexia, tos, disnea u otros síntomas respiratorios deben ser monitoreados, investigados y tratados de cerca. La suspensión inmediata de la hidroxiurea y el tratamiento con corticosteroides parece estar asociado con la resolución de los eventos pulmonares.

Puede producirse una interferencia con los sistemas de monitorización continua de la glucosa. La hidroxiurea puede elevar falsamente los resultados de glucosa del sensor de ciertos sistemas de monitorización continua de glucosa (MCG) y puede provocar hipoglucemia si se confía en los resultados de glucosa del sensor para dosificar insulina. Si se va a prescribir hidroxiurea a un paciente que utiliza un MCG, consulte con el prescriptor del MCG sobre métodos alternativos de monitorización de la glucosa.

Carcinogénesis y Mutagénesis.

La hidroxycarbamida (hidroxiurea) es genotóxica en un amplio rango de sistemas de estudio y se presume que es carcinogénica en humanos. Se ha reportado leucemia secundaria en pacientes que reciben hidroxycarbamida (hidroxiurea) a largo plazo para trastornos mieloproliferativos, tales como policitemia vera y trombocitemia. Se desconoce si este efecto leucemogénico es secundario a la hidroxycarbamida (hidroxiurea) o está asociado con la enfermedad de base del paciente. También se ha reportado cáncer de la piel en pacientes que reciben hidroxycarbamida (hidroxiurea) a largo plazo.

No se han realizado estudios convencionales a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico de la hidroxycarbamida (hidroxiurea). Sin embargo, la administración intraperitoneal de 125 a 250 mg/kg de hidroxycarbamida (hidroxiurea) (alrededor de 0,6 - 1,2 veces la dosis diaria oral máxima recomendada en humanos con base en mg/m²) tres veces a la semana por 6 meses a ratas hembra, aumentó la incidencia de tumores mamarios en las ratas que sobrevivieron a los 18 meses, en comparación con el control. La hidroxycarbamida (hidroxiurea) es mutagénica para bacterias, hongos, protozoarios y células de mamíferos in vitro. La hidroxycarbamida (hidroxiurea) es clastogénica in vitro (células de hámster, linfoblastos humanos) e in vivo (ensayo SCE en roedores, ensayo de micronúcleos en ratones). La hidroxycarbamida (hidroxiurea) causa la transformación de las células embrionarias del ratón a un fenotipo tumorigénico.

Embarazo

Los fármacos que afectan la síntesis del ADN, tales como la hidroxycarbamida (hidroxiurea), pueden ser agentes potencialmente mutagénicos. El médico debe considerar, cuidadosamente, esta posibilidad antes de administrar este fármaco a pacientes masculinos o femeninos que estén considerando concebir.

HYDREA puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Se ha demostrado que la hidroxycarbamida (hidroxiurea) es un potente teratógeno en una amplia variedad de modelos animales, incluyendo ratones, hámsters, gatos, cerdos miniatura, perros y monos, en dosis que están dentro de una vez la dosis para humanos sobre bases de mg/m². La hidroxycarbamida (hidroxiurea) es embriotóxica y causa malformaciones fetales (huesos craneales parcialmente osificados, ausencia de cuencas oculares, hidrocefalia, esternebra bipartita, falta de vértebras lumbares) a dosis de 180 mg/kg/día (alrededor de 0,8 veces la dosis diaria máxima recomendada para humanos sobre bases de mg/m²) en ratas y a 30 mg/kg/día (alrededor de 0,3 veces la dosis diaria máxima recomendada para humanos sobre bases de mg/m²) en conejos. La embriotoxicidad se caracterizó por la disminución en la viabilidad fetal, reducción en el tamaño de las camadas vivas, y retardo en el desarrollo. La hidroxycarbamida (hidroxiurea) atraviesa la placenta. La administración de dosis únicas ≥ 375 mg/kg (alrededor de 1,7 veces la dosis diaria máxima recomendada para humanos sobre bases de mg/m²) a ratas causó retardo en el crecimiento y alteración de la capacidad de aprendizaje. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Si este fármaco es usado durante el embarazo o si la paciente resulta embarazada mientras está tomando este medicamento, debe ser advertida sobre el daño potencial para el feto. A las mujeres con potencial de gestación se les debe aconsejar evitar el embarazo.

Toxicidad embriofetal

Con base en el mecanismo de acción y los resultados en animales, HYDREA puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La hidroxiurea fue embriotóxica y teratogénica en ratas y conejos a dosis de 0,8 veces y 0,3 veces, respecto a la dosis diaria máxima recomendada en seres humanos en mg/m². Se debe informar a las mujeres embarazadas del riesgo potencial para el feto.

Se debe recomendar a mujeres en edad fértil, el uso de métodos anticonceptivos eficaces durante y después del tratamiento con HYDREA durante al menos 6 meses después del tratamiento. Se debe informar a hombres con potencial de reproducción para que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante y después del tratamiento con HYDREA durante al menos 1 año después del tratamiento.

Vacunas vivas

Evite el uso de vacunas de virus vivos en pacientes que toman HYDREA. El uso concomitante de HYDREA con una vacuna de virus vivos puede potenciar la replicación del virus y/o puede aumentar la reacción adversa de la vacuna porque los mecanismos de defensa normales pueden suprimirse con HYDREA.

La vacunación con vacunas vivas en un paciente que recibe HYDREA puede causar graves infecciones. Puede disminuir la respuesta de anticuerpos del paciente a las vacunas. Considere la consulta con un especialista.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se ha estudiado el efecto de HYDREA sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Dado que HYDREA puede causar somnolencia y otros efectos neurológicos, el estado de alerta puede verse afectado.

PRECAUCIONES

General

La terapia con hidroxycarbamida (hidroxiurea) requiere una supervisión estricta.

La situación completa de la sangre, incluyendo el examen de la médula ósea, si está indicado, así como también la función renal y la función hepática, deben ser determinados previo a y repetidas veces durante el tratamiento. La determinación del nivel de hemoglobina, el conteo total de leucocitos y el conteo de plaquetas debieran ser realizados por lo menos una vez a la semana a lo largo del curso de la terapia con hidroxycarbamida (hidroxiurea). Si el conteo de glóbulos blancos disminuye a menos de 2500/mm³, o el conteo de plaquetas a menos de 100.000/mm³, la terapia debe ser interrumpida hasta que los valores se eleven significativamente hacia los niveles normales. Si ocurre anemia severa, deberá ser manejada sin interrupción de la terapia con hidroxycarbamida (hidroxiurea).

La hidroxycarbamida (hidroxiurea) debe ser usada con precaución en pacientes con alteración marcada de la función renal.

La hidroxycarbamida (hidroxiurea) no está indicada para el tratamiento de infecciones por VIH; sin embargo, si pacientes con VIH son tratados con hidroxycarbamida (hidroxiurea) y, en particular, en combinación con didanosina y/o estavudina, se recomienda un control estricto de signos y síntomas de pancreatitis. Los pacientes que desarrollen signos y síntomas de pancreatitis deberían discontinuar permanentemente la terapia con hidroxycarbamida (hidroxiurea).

En pacientes tratados con hidroxycarbamida (hidroxiurea) puede ocurrir un aumento en el riesgo de hepatotoxicidad, lo cual puede ser fatal, particularmente en combinación con didanosina y estavudina. Esta combinación debe ser evitada.

Carcinogénesis, Mutagénesis, Alteración de la Fertilidad

Ver ADVERTENCIAS para la información de Carcinogénesis y Mutagénesis.

Alteración de la Fertilidad: La hidroxycarbamida (hidroxiurea) administrada a ratas macho a una dosis de 60 mg/kg/día (alrededor de 0,3 veces la dosis diaria máxima recomendada para humanos sobre bases de mg/m²) produjo atrofia testicular, disminución de la espermatogénesis y una reducción significativa en su capacidad para embarazar las hembras.

Esterilidad

Hombres

Azoospermia u oligospermia, a veces reversible, se han observado en hombres.

Los pacientes varones deben ser informados sobre la posibilidad de conservación del espermatozoides antes del inicio del tratamiento.

Embarazo

Categoría D para el Embarazo.

Madres Lactantes

La hidroxycarbamida (hidroxiurea) es excretada en la leche humana. Debido al potencial para reacciones adversas serias con la hidroxycarbamida (hidroxiurea), debe tomarse una decisión acerca de si se suspende la lactancia o el medicamento, tomando en consideración la importancia del medicamento para la madre.

Población Pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la hidroxycarbamida en la población pediátrica.

Uso Geriátrico.

Los pacientes ancianos pueden ser más sensibles a los efectos de la hidroxycarbamida (hidroxiurea), y pueden requerir un régimen de dosificación más bajo.

Se conoce que este medicamento es excretado por el riñón, y el riesgo de las reacciones tóxicas a este medicamento puede ser mayor en pacientes con alteración de la función renal. Debido a que es más probable que los pacientes ancianos tengan disminución de la función renal, debe tenerse cuidado en la selección de la dosis y puede ser útil controlar la función renal.

Nuevas reacciones adversas:

Experiencia posterior a la comercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso posterior a la aprobación de HYDREA. Debido a que estas reacciones se reportan voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia.

- El sistema reproductor y las mamas: trastornos de azoospermia y oligospermia
- Trastornos gastrointestinales: estomatitis, náuseas, vómitos, diarrea y estreñimiento.
- Trastornos metabólicos y nutricionales: anorexia, síndrome de lisis tumoral.
- Piel y tejido subcutáneo: erupción maculopapular, ulceración de la piel, cambios en la piel parecidos a dermatomiositis, lupus eritematoso cutáneo y sistémico, eritema periférico y facial, hiperpigmentación, pigmentación de las uñas atrofia de la piel y las uñas, descamación, pápulas de color violeta, y alopecia. Se han observado en algunos pacientes después de varios años de terapia de mantenimiento diario a largo plazo con HYDREA. La alopecia ocurre raramente.

Cáncer de piel se ha reportado también raramente. En pacientes con trastornos mieloproliferativos durante la terapia con hidroxiurea se han producido toxicidades vasculares cutáneas, incluidas ulceraciones vasculares y gangrena.

Estas toxicidades vasculares se notificaron con mayor frecuencia en pacientes con antecedentes de interferón o que estaban recibiendo tratamiento.

- Trastornos renales y urinarios: disuria, elevaciones de los niveles de ácido úrico en suero, nitrógeno ureico en sangre (BUN) y los niveles de creatinina.
- Trastornos del sistema nervioso: dolor de cabeza, mareos, somnolencia, desorientación, alucinaciones y convulsiones.
- Trastornos generales: fiebre, escalofríos, malestar, edema, y astenia.
- Trastornos hepato biliares: elevación de las enzimas hepáticas, colestasis y hepatitis.
- Trastornos respiratorios: infiltrados pulmonares difusos, disnea y fibrosis pulmonar, Enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis, alveolitis, alveolitis alérgica, tos.

En algunos casos se ha notificado fiebre alta ($>39^{\circ}\text{C}$) que ha requerido hospitalización, junto con manifestaciones gastrointestinales, pulmonares, musculoesqueléticas, hepato biliares, dermatológicas o cardiovasculares. La aparición se produjo normalmente en las 6 semanas siguientes al inicio del tratamiento y se resolvió rápidamente tras la interrupción de la hidroxiurea. Tras la readministración, la fiebre volvió a aparecer en 24 horas.

Otras reacciones adversas reportadas son leucopenia, anemia y trombocitopenia secundarias a depresión de la médula ósea, anemia hemolítica y retención anormal de Bromosulfaleína.

Las reacciones adversas observadas con la terapia combinada de hidroxycarbamida (hidroxiurea) e irradiación son similares a aquellas reportadas con el tratamiento con hidroxycarbamida (hidroxiurea) o de radiación por separado. Estos efectos principalmente incluyen depresión de la médula ósea (anemia y leucopenia), irritación gástrica y mucositis. Casi todos los pacientes que recibieron un curso adecuado de terapia combinada de hidroxycarbamida (hidroxiurea) con irradiación mostrarán leucopenia concurrente. La depresión de las plaquetas (<100.000 células/ mm^3) ha ocurrido en presencia de leucopenia marcada. HYDREA puede potenciar algunas reacciones adversas usualmente observadas con la irradiación sola, tales como malestar gástrico y mucositis.

En pacientes infectados con VIH quienes recibían hidroxycarbamida (hidroxiurea) en combinación con agentes antiretrovirales, particularmente didanosina más estavudina, han sido reportadas pancreatitis y hepatotoxicidad fatal y no fatal y neuropatía periférica severa. Los pacientes tratados con hidroxycarbamida (hidroxiurea) en combinación con didanosina, estavudina e indinavir en el estudio ACTG 5025 mostraron un descenso promedio de aproximadamente $100/\text{mm}^3$ en las células CD4.

Dosificación:

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN.

HYDREA es un fármaco citotóxico. Siga los procedimientos especiales aplicables de manipulación y eliminación.

Para minimizar el riesgo de exposición dérmica, siempre use guantes impermeables cuando manipule frascos que contengan cápsulas de HYDREA.

Las cápsulas de HYDREA no deben abrirse. El personal debe evitar la exposición a las cápsulas aplastadas o abiertas. En caso de tener contacto con las cápsulas aplastadas o abiertas, lavar de manera inmediata y exhaustiva. Para más información están disponibles las referencias que figuran más adelante.

Debido a la rareza del melanoma, la leucemia mielocítica crónica resistente, carcinoma del ovario y los carcinomas de la cabeza y el cuello en pacientes pediátricos, los regímenes de dosificación no han sido establecidos.

Toda la dosificación debe estar basada en el peso real o ideal del paciente, el que sea menor. El uso concurrente de HYDREA con otros agentes mielosupresores puede requerir ajuste de dosis.

Dado que la hidroxycarbamida (hidroxiurea) puede aumentar el nivel sérico de ácido úrico, puede ser necesario un ajuste de dosis del medicamento uricosúrico.

Tumores Sólidos

Terapia Intermitente

80 mg/kg administrados oralmente como una dosis única cada tres días.

Terapia Continua

20 a 30 mg/kg administrados oralmente como una dosis única diariamente.

Terapia Concomitante con Irradiación

Carcinoma de la cabeza y el cuello - 80 mg/kg administrados oralmente como una dosis única cada tres días.

La administración de hidroxycarbamida (hidroxiurea) debiera comenzar por lo menos siete días antes del inicio de la irradiación y debe ser continuada durante la radioterapia, así como también indefinidamente de allí en adelante, siempre que el paciente pueda ser mantenido bajo observación adecuada y no muestre evidencia de reacciones no usuales o severas.

Leucemia Mielocítica Crónica Resistente

Hasta que se haya evaluado el régimen de terapia intermitente, se recomienda la terapia CONTINUA (20 a 30 mg/kg administrados oralmente como una dosis única diariamente).

Un período de prueba adecuado para determinar la eficacia antineoplásica de la hidroxycarbamida (hidroxiurea) consiste de seis semanas de terapia. Cuando hay regresión

del tamaño del tumor o detención del crecimiento del tumor, la terapia debiera ser continuada indefinidamente. El tratamiento debe ser interrumpido si el conteo de glóbulos blancos cae por debajo de 2500/mm³, o si el conteo de plaquetas cae por debajo de 100.000/mm³. En estos casos, el conteo debe ser reevaluado después de tres días, y la terapia reiniciada cuando los conteos retornen a niveles aceptables. Como el rebote hematopoyético es rápido, usualmente sólo se requiere omitir unas pocas dosis. Si el rebote rápido no ha ocurrido durante la terapia combinada de HYDREA con irradiación, la irradiación también debe ser interrumpida. Sin embargo, la necesidad de posponer la irradiación ha sido rara; usualmente, la radioterapia ha sido continuada usando la dosificación y la técnica recomendadas. Si ocurre anemia severa, debiera ser corregida sin interrumpir la terapia con hidroxycarbamida (hidroxiurea). Debido a que la hematopoyesis puede ser comprometida por la irradiación extensa o por otros agentes antineoplásicos, se recomienda que la hidroxycarbamida (hidroxiurea) sea administrada con precaución a pacientes que recientemente han recibido terapia de radiación extensa o quimioterapia con otros agentes citotóxicos.

El dolor y la incomodidad producidos por la inflamación de las membranas mucosas en el sitio irradiado (mucositis) usualmente son controlados por medidas tales como anestésicos tópicos y analgésicos administrados oralmente. Si la reacción es severa, la terapia con hidroxycarbamida (hidroxiurea) puede ser interrumpida temporalmente; si es extremadamente severa, la dosificación de irradiación puede, además, ser temporalmente pospuesta. Sin embargo, raras veces ha sido necesario terminar estos tratamientos.

El malestar gástrico severo, tal como náusea, vómitos y anorexia, que resulta de la terapia combinada, usualmente puede ser controlado por la interrupción temporal de la administración de hidroxycarbamida (hidroxiurea).

Anemia falciforme – Drepanocitosis.

La formulación con dosis de 500 mg puede no ser adecuada para todos los pacientes con enfermedad de células falciformes. Se debe tener precaución durante la iniciación (basada en el peso corporal, insuficiencia renal) y deben realizarse ajustes de dosis para alcanzar el rango aceptable de recuento de células sanguíneas. Este intervalo aceptable puede no ser alcanzable sin el escalamiento de dosis apropiado con la dosificación de la formulación disponible.

La dosis inicial de hidroxycarbamida (hidroxiurea) es de 15 mg / kg administrada por vía oral en forma de una sola dosis diaria. El conteo sanguíneo del paciente debe monitorearse cada 2 semanas. Si los recuentos sanguíneos están dentro del rango aceptable *, la dosis puede ser incrementada en 5 mg / kg / día cada 12 semanas hasta una dosis máxima tolerada (la dosis más alta que no produce recuentos sanguíneos tóxicos **durante 24 semanas consecutivas) o se alcanza una dosis máxima de 35 mg / kg / día.

* Intervalo aceptable: neutrófilos ≥ 2500 células / mm³, plaquetas ≥ 95.000 / mm², hemoglobina > 5.3 g / dL, o reticulocitos ≥ 95.000 / mm³ si la concentración de hemoglobina es < 9 g / dL.

**** recuentos sanguíneos tóxicos: neutrófilos <2000 células / mm³, plaquetas <80.000 / mm², hemoglobina <4.5 g / dL o reticulocitos <80.000 / mm³ si la concentración de Hemoglobina es <9 g / dL.**

Si los recuentos sanguíneos están entre el rango aceptable y tóxico, la dosis no aumenta. Si el recuento sanguíneo se considera tóxico, el tratamiento con hidroxycarbamida (hidroxiurea) debe interrumpirse hasta que los recuentos sanguíneos vuelvan a valores no tóxicos. El tratamiento puede entonces reanudarse a una dosis de 2,5 mg / kg / día más baja que la dosis asociada con la toxicidad observada. La hidroxycarbamida (hidroxiurea) puede entonces ser titulada hacia arriba o hacia abajo, cada 12 semanas en incrementos de 2,5 mg / kg / día, hasta que se alcance una dosis estable que no dé como resultado toxicidad hematológica durante 24 semanas. Cualquier dosis en la que un paciente desarrolla toxicidad hematológica dos veces no debe ser intentada de nuevo. La dosis no debe exceder los 35 mg / kg / día.

Insuficiencia renal en Anemia de células falciformes- Drepanocitosis.

La dosis inicial de hidroxycarbamida (hidroxiurea) debe reducirse cuando se usa para tratar a pacientes con insuficiencia renal. La siguiente tabla proporciona la recomendación inicial de dosificación:

Depuración de Creatinina (mL/min)	Dosis inicial Recomendada de HYDREA (mg/kg diarios)
≥60	15
<60 o ERT*	7.5

*Dosis de hidroxiurea que debe administrarse a pacientes con enfermedad renal terminal (ERT) después de la hemodiálisis.

Insuficiencia Renal

Como la excreción renal es una vía de eliminación, debiera considerarse la disminución de la dosis de HYDREA en pacientes con alteración de la función renal. Se aconseja un control estricto de los parámetros hematológicos en estos pacientes.

Insuficiencia Hepática

No hay datos que apoyen una guía específica para los ajustes de dosis en pacientes con alteración de la función hepática. Se aconseja un control estricto de los parámetros hematológicos en estos pacientes.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir Versión Mar 2016 (Rev Jun 2022), allegado mediante Radicado No. 20241130321

3.1.13 Unificaciones

3.1.13.1 PREDNISOLONA ACETATO + FENILEFRINA CLORHIDRATO

Expediente : 19997234

Radicado : 20181171080
Fecha : 24/08/2018
Interesado : BASS FARMACEUTICA S.A. / Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional

Composición: Cada ml contiene 10 mg de prednisolona acetato + 1,2 mg fenilefrina clorhidrato

Forma farmacéutica: Suspensión oftálmica

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar y unificar sobre la Información farmacológica (indicaciones, contraindicaciones, precauciones, advertencias, vía de administración, posología y condición de venta y otras), para el producto en mención.

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo prednisolona acetato + fenilefrina clorhidrato, en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

CONCENTRACIÓN:

Cada ml contiene 10 mg de prednisolona acetato + 1,2 mg fenilefrina clorhidrato

FORMA FARMACÉUTICA:

Suspensión oftálmica

INDICACIONES:

Coadyuvante en el tratamiento de afecciones oculares alérgicas e inflamatorias no infecciosas.

CONTRAINDICACIONES:

Está contraindicado en:

- Infecciones purulentas agudas no tratadas, como queratitis herpética simple superficial (o epitelial) (queratitis dendrítica), vaccinia, varicela y la mayoría de enfermedades virales de la córnea y la conjuntiva
- Tuberculosis ocular e infecciones fúngicas de las estructuras oculares del ojo
- Infección micobacteriana del ojo
- Glaucoma de ángulo estrecho
- Hipersensibilidad al acetato de prednisolona, clorhidrato de fenilefrina o cualquiera de los otros componentes.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

En caso de infecciones purulentas el uso de corticosteroides puede enmascarar o intensificar la infección. Dado que las gotas para los ojos no son un antiinfeccioso, si hay una infección presente, se deben tomar medidas apropiadas para contrarrestar los organismos involucrados. El uso prolongado también puede suprimir la respuesta inmune del huésped y, por lo tanto, aumentar el riesgo de infecciones oculares secundarias. Como

las infecciones fúngicas de la córnea son particularmente propensas a desarrollarse con la aplicación local prolongada de corticosteroides, se debe sospechar de invasión fúngica en cualquier ulceración corneal persistente donde se haya usado o se esté usando un corticosteroide. Se deben tomar cultivos fúngicos cuando sea apropiado. El uso de medicación corticosteroide intraocular en presencia de Herpes simplex estromal puede prolongar el curso y puede exacerbar la gravedad de muchas infecciones virales del ojo. El uso de medicación con corticosteroides en el tratamiento de pacientes con antecedentes de Herpes simplex requiere precaución y debe ser seguido con microscopía de lámpara de hendidura frecuente y obligatoria.

Las gotas para los ojos que contienen corticosteroides no deben usarse por más de 10 días, excepto bajo estricta supervisión oftálmica con controles regulares de la presión intraocular. El uso prolongado de corticosteroides tópicos puede causar un aumento de la presión intraocular en individuos susceptibles, resultando en glaucoma, con daño al nervio óptico, defectos en la agudeza visual y en los campos de visión. El uso prolongado puede resultar en la formación de catarata subcapsular posterior.

En enfermedades que causan adelgazamiento de la córnea, se ha conocido que la perforación ha ocurrido con el uso de esteroides tópicos. Informes en la literatura indican que se han reportado opacidades lenticulares subcapsulares posteriores después del uso pesado o prolongado de corticosteroides oftálmicos tópicos.

En caso de que las gotas para los ojos contengan metabisulfito de sodio, un sulfito que puede causar reacciones de tipo alérgico, incluyendo síntomas anafilácticos y episodios asmáticos potencialmente mortales o menos severos en ciertas personas susceptibles. La sensibilidad al sulfito se observa con más frecuencia en pacientes asmáticos.

Se debe considerar la posibilidad de supresión adrenal con el uso prolongado y frecuente de corticosteroides tópicos en dosis altas, particularmente en lactantes y niños.

El uso de corticosteroides después de la cirugía de cataratas puede retrasar la cicatrización y aumentar la incidencia de formación de ampollas.

Si el paciente experimenta dolor ocular, cambios en la visión, irritación ocular o si la irritación y el enrojecimiento ocular persisten más de 72 horas, suspenda el uso y consulte a un médico.

Efectos Sistémicos Potenciales

El medicamento debe usarse con precaución en pacientes con arteriosclerosis, hipertensión, hipertiroidismo, agrandamiento prostático o diabetes. El tratamiento debe usarse con precaución en pacientes que reciben terapia con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) o dentro de los 14 días posteriores a la interrupción de dicho tratamiento, ya que los pacientes pueden experimentar una crisis hipertensiva. Para minimizar el riesgo de efectos sistémicos potenciales, se deben deprimir los puntos lagrimales después de la instilación de las gotas para reducir el drenaje a través del conducto nasolagrimal hacia la mucosa oral y nasal.

Inflamación Ocular

Use el medicamento con precaución en un ojo inflamado, ya que la hiperemia aumenta significativamente la tasa de absorción sistémica a través de la conjuntiva.

Uso con Lentes de Contacto

En caso de que el medicamento contenga el conservante cloruro de benzalconio, que puede ser absorbido por los lentes de contacto blandos y causar decoloración. Se debe instruir a los pacientes que usan lentes de contacto blandos (hidrofílicos) que se los retiren antes de la administración de las gotas para los ojos y que esperen al menos 15 minutos después de la administración antes de volver a colocarse los lentes de contacto blandos.

Potencial de Lesión Ocular o Contaminación

Para prevenir lesiones oculares o contaminación, se debe tener cuidado de evitar que la punta del frasco toque el ojo o cualquier otra superficie.

Trastornos Visuales

Se pueden reportar trastornos visuales con el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otros trastornos visuales, considere evaluar las posibles causas, que pueden incluir cataratas, glaucoma o enfermedades raras como la coroidopatía serosa central (CSCR), que se han reportado después del uso de corticosteroides sistémicos y tópicos.

Información para los Pacientes

Tras la instilación, los pacientes pueden experimentar visión borrosa transitoria que puede afectar la capacidad para conducir o usar maquinaria. Si se ven afectados, los pacientes no deben conducir ni usar maquinaria hasta que su visión se haya aclarado.

Uso en Ancianos

No hay datos disponibles.

Uso Pediátrico

La seguridad y efectividad no han sido demostradas. No se recomienda el uso del medicamento en pacientes pediátricos.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Efectos sobre la fertilidad

No hay datos disponibles.

Uso durante el embarazo

Categoría de Embarazo C

En experimentos con animales, se ha encontrado que los corticosteroides causan malformaciones de varios tipos (labio leporino, malformaciones esqueléticas) y aborto. Estos hallazgos no parecen ser relevantes para los humanos. Se ha registrado un crecimiento intrauterino reducido y un menor peso al nacer en animales y humanos después de tratamientos a largo plazo o con dosis altas. Puede ocurrir supresión de la

corteza suprarrenal en el recién nacido después de un tratamiento prolongado. El uso a corto plazo de corticosteroides antes del parto para la prevención del síndrome de dificultad respiratoria no parece representar un riesgo para el feto o el recién nacido.

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debe usarse durante el embarazo solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Se ha reportado edema pulmonar materno con tocolisis y sobrecarga de líquidos.

Uso durante la lactancia

No se sabe si la administración tópica de corticosteroides podría resultar en una absorción sistémica suficiente para producir cantidades detectables en la leche materna. Por lo tanto, no se recomienda su uso en mujeres que amamantan a bebés.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

El medicamento puede causar dilatación pupilar y visión borrosa transitoria, lo que puede afectar la capacidad para conducir o manejar maquinaria. El paciente debe esperar hasta que su visión se haya aclarado antes de conducir o utilizar maquinaria.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Oftálmica

DOSIFICACIÓN:

Instilar de 1 a 2 gotas en el saco conjuntival de dos a cuatro veces al día. Durante las primeras 24 a 48 horas, la dosis puede aumentarse de manera segura a 2 gotas cada hora. El médico puede elegir la dosis que proporcione el efecto terapéutico óptimo en cada caso.

Para minimizar la absorción sistémica, aplique presión al conducto lagrimal inmediatamente después de la administración del medicamento.

Se debe tener cuidado de no interrumpir la terapia prematuramente.

INTERACCIONES:

No se han realizado estudios de interacción. El uso concurrente de IMAO, antidepresivos tricíclicos, guanetidina o bloqueadores adrenérgicos sistémicos puede alterar los efectos del medicamento.

Aunque se espera que la exposición sistémica sea baja con la administración tópica de corticosteroides oftálmicos, el tratamiento concomitante con inhibidores del CYP3A puede aumentar el riesgo de efectos adversos relacionados con los corticosteroides sistémicos.

REACCIONES ADVERSAS:

Trastornos del sistema inmunológico:

Hipersensibilidad, urticaria

Trastornos del sistema nervioso:

Dolor de cabeza

Trastornos oculares:

Las reacciones adversas incluyen aumento de la presión intraocular, que puede estar asociado con daño al nervio óptico y defectos en los campos visuales; formación de catarata subcapsular posterior; penetración ocular (perforación de la esclerótica o la córnea), infecciones oculares por bacterias, hongos o virus liberados de los tejidos oculares y perforación del globo ocular cuando se usa en condiciones donde hay adelgazamiento de la córnea o la esclerótica, irritación ocular, visión borrosa/alteraciones visuales y midriasis.

Trastornos gastrointestinales:

Disgeusia

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Prurito y erupción cutánea

Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración:

Pueden ocurrir efectos secundarios sistémicos raramente con el uso extenso de esteroides tópicos

Experiencias postcomercialización:

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso postcomercialización. Debido a que se reportan voluntariamente desde una población de tamaño desconocido, no se pueden hacer estimaciones de frecuencia.

Trastornos oculares:

Ojo seco, secreción ocular, catarata subcapsular, irritación ocular, dolor ocular, penetración ocular (perforación esclerótica o corneal), sensación de cuerpo extraño, aumento de la presión intraocular, infección ocular (incluyendo infecciones bacterianas, fúngicas y virales), prurito ocular, aumento del lagrimeo, midriasis, hiperemia ocular, visión borrosa, ptosis del párpado

Trastornos del sistema inmunológico:

Reacción de hipersensibilidad, incluyendo síntomas o signos de alergia ocular y alergia cutánea

CONDICION DE VENTA:

Con formula facultativa

NORMA FARMACOLÓGICA: 11.3.7.0.N20

3.1.13.2 PANTOPRAZOL

Expediente : 20192125

Radicado : 20201208705 / 20211251873

Fecha : 09/11/2020
Interesado : DENK PHARMA GMBH & CO. KG

Solicitud: el Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre la información farmacológica para el principio activo Pantoprazol 40 mg tableta cubierta.

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo PANTOPRAZOL en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Composición: Cada tableta cubierta contiene pantoprazol sódico sesquihidratado equivalente a pantoprazol 40 mg

Forma farmacéutica: Tableta cubierta

Indicaciones:

- Pantoprazol está indicado para su uso en adultos y adolescentes de 12 años en adelante para:
Esofagitis por reflujo.

- Pantoprazol está indicado en adultos para:
Erradicación de Helicobacter pylori (H. pylori) en combinación con una terapia antibiótica adecuada en pacientes con úlceras asociadas a H. pylori.
Úlcera gástrica y duodenal.
Síndrome de Zollinger-Ellison y otras condiciones hipersecretoras patológicas.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa, a los benzimidazoles sustituidos, a la soja, al maní o a cualquiera de los otros excipientes.

Precauciones y advertencias:

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática grave, se deben monitorizar regularmente las enzimas hepáticas durante el tratamiento con pantoprazol, especialmente en el uso a largo plazo. En caso de un aumento de las enzimas hepáticas, el tratamiento debe ser suspendido

Terapia combinada

En caso de terapia combinada, se deben observar los resúmenes de las características de los productos medicinales respectivos.

Enfermedad gástrica

La respuesta sintomática al pantoprazol puede enmascarar los síntomas de una malignidad gástrica y retrasar el diagnóstico. En presencia de cualquier síntoma de alarma (por ejemplo, pérdida de peso significativa no intencionada, vómitos recurrentes, disfagia,

hematemesis, anemia o melena) y cuando se sospeche o esté presente una úlcera gástrica, se debe excluir la malignidad.

Se debe considerar una investigación adicional si los síntomas persisten a pesar de un tratamiento adecuado.

Co-administración con inhibidores de la proteasa del VIH

No se recomienda la co-administración de pantoprazol con inhibidores de la proteasa del VIH cuya absorción dependa del pH intragástrico ácido, como el atazanavir, debido a la reducción significativa de su biodisponibilidad.

Influencia en la absorción de vitamina B12

En pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison y otras condiciones hipersecretoras patológicas que requieren tratamiento a largo plazo, el pantoprazol, al igual que todos los medicamentos que bloquean el ácido, puede reducir la absorción de vitamina B12 (cianocobalamina) debido a la hipoclorhidria o aclorhidria. Esto deberá tenerse en cuenta en tratamientos a largo plazo en pacientes con déficit de vitamina B12 o con factores de riesgo de reducción de la absorción de esta vitamina, o en caso de que se observen síntomas clínicos al respecto.

Tratamiento a largo plazo

En el tratamiento a largo plazo, especialmente cuando exceda un período de tratamiento de 1 año, los pacientes deben estar bajo vigilancia regular.

Infecciones gastrointestinales causadas por bacterias

El tratamiento con pantoprazol puede llevar a un ligero aumento del riesgo de infecciones gastrointestinales causadas por bacterias como *Salmonella*, *Campylobacter* y *C. difficile*.

Hipomagnesemia

Se ha reportado rara vez hipomagnesemia severa en pacientes tratados con IBP como pantoprazol durante al menos tres meses, y en la mayoría de los casos durante un año. Las manifestaciones graves de hipomagnesemia, como fatiga, tetania, delirium, convulsiones, mareos y arritmia ventricular, pueden ocurrir pero pueden comenzar insidiosamente y pasar desapercibidas. La hipomagnesemia puede llevar a hipocalcemia y/o hipocalemia. En la mayoría de los pacientes afectados, la hipomagnesemia (y la hipocalcemia y/o hipocalemia asociada a hipomagnesemia) mejoraron después del reemplazo de magnesio y la discontinuación del IBP.

Para los pacientes que se espera que estén en tratamiento prolongado o que tomen IBP con digoxina o medicamentos que puedan causar hipomagnesemia (por ejemplo, diuréticos), los profesionales de la salud deben considerar medir los niveles de magnesio antes de comenzar el tratamiento con IBP y periódicamente durante el tratamiento.

Fracturas óseas

Los inhibidores de la bomba de protones, especialmente si se usan en dosis altas y durante largos períodos (>1 año), pueden aumentar modestamente el riesgo de fractura de cadera, muñeca y columna vertebral, predominantemente en personas mayores o en

presencia de otros factores de riesgo reconocidos. Estudios observacionales sugieren que los inhibidores de la bomba de protones pueden aumentar el riesgo general de fractura en un 10–40%. Parte de este aumento puede deberse a otros factores de riesgo. Los pacientes en riesgo de osteoporosis deben recibir cuidados de acuerdo con las guías clínicas actuales y deben tener una ingesta adecuada de vitamina D y calcio.

Lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS)

Los inhibidores de la bomba de protones están asociados con casos muy infrecuentes de LECS. Si se presentan lesiones, especialmente en áreas de la piel expuestas al sol, y si van acompañadas de artralgia, el paciente debe buscar ayuda médica de inmediato y el profesional de la salud debe considerar detener el pantoprazol. El LECS después de un tratamiento previo con un inhibidor de la bomba de protones puede aumentar el riesgo de LECS con otros inhibidores de la bomba de protones.

Interferencia con pruebas de laboratorio

El aumento del nivel de Cromogranina A (CgA) puede interferir con las investigaciones de tumores neuroendocrinos. Para evitar esta interferencia, el tratamiento con pantoprazol debe suspenderse al menos 5 días antes de las mediciones de CgA (ver sección 5.1). Si los niveles de CgA y gastrina no han vuelto al rango de referencia después de la medición inicial, las mediciones deben repetirse 14 días después de la interrupción del tratamiento con inhibidores de la bomba de protones.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por tableta, es decir, esencialmente "libre de sodio".

Este medicamento contiene maltitol

Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Interacciones:

Medicamentos con farmacocinética de absorción dependiente del pH

Debido a la inhibición profunda y duradera de la secreción de ácido gástrico, el pantoprazol puede interferir con la absorción de otros productos medicinales donde el pH gástrico es un determinante importante de la disponibilidad oral, por ejemplo, algunos antifúngicos azoles como el ketoconazol, itraconazol, posaconazol y otros medicamentos como el erlotinib.

Inhibidores de la proteasa del VIH

No se recomienda la administración conjunta de pantoprazol e inhibidores de la proteasa del VIH, tales como atazanavir, debido a que se produce una reducción significativa de su biodisponibilidad ya que la absorción de éstos depende del pH ácido intragástrico.

En caso de que no pueda evitarse la combinación de inhibidores de la proteasa del VIH con inhibidores de la bomba de protones, se recomienda una estrecha supervisión médica (ej. carga viral). No debe superarse la dosis de 20 mg de pantoprazol al día. También podría requerirse un ajuste de la dosis administrada de los inhibidores de la proteasa del VIH.

Anticoagulantes cumarínicos (fenprocumon o warfarina)

La co-administración de pantoprazol con warfarina o fenprocumon no afectó la farmacocinética de warfarina, fenprocumon o INR. Sin embargo, ha habido informes de aumento de INR y tiempo de protrombina en pacientes que reciben IBP y warfarina o fenprocumon concomitantemente. Los aumentos en INR y tiempo de protrombina pueden llevar a sangrado anormal e incluso a la muerte. Los pacientes tratados con pantoprazol y fenprocumon o warfarina pueden necesitar ser monitorizados por el aumento de INR y tiempo de protrombina.

Metotrexato

El uso concomitante de dosis altas de metotrexato (por ejemplo, 300 mg) e inhibidores de la bomba de protones ha sido reportado para aumentar los niveles de metotrexato en algunos pacientes. Por lo tanto, en contextos donde se usa metotrexato en dosis altas, por ejemplo, en cáncer y psoriasis, puede ser necesario considerar una retirada temporal de pantoprazol.

Otras interacciones estudiadas

El pantoprazol se metaboliza extensamente en el hígado a través del sistema de la enzima citocromo P450. La principal vía metabólica es la desmetilación por CYP2C19 y otras vías metabólicas incluyen la oxidación por CYP3A4.

Los estudios de interacción con productos medicinales también metabolizados por estas vías, como carbamazepina, diazepam, glibenclamida, nifedipina y un anticonceptivo oral que contiene levonorgestrel y etinilestradiol, no revelaron interacciones clínicamente significativas. No se puede excluir una interacción de pantoprazol con otros productos medicinales o compuestos que se metabolizan utilizando el mismo sistema enzimático. Los resultados de una serie de estudios de interacción demuestran que el pantoprazol no afecta el metabolismo de sustancias activas metabolizadas por CYP1A2 (como cafeína, teofilina), CYP2C9 (como piroxicam, diclofenaco, naproxeno), CYP2D6 (como metoprolol), CYP2E1 (como etanol) ni interfiere con la absorción relacionada con la glicoproteína P de digoxina. No hubo interacciones con antiácidos administrados concomitantemente. También se realizaron estudios de interacción administrando pantoprazol concomitantemente con los respectivos antibióticos (claritromicina, metronidazol, amoxicilina).

No se encontraron interacciones clínicamente relevantes.

Medicamentos que inhiben o inducen CYP2C19

Los inhibidores de CYP2C19 como la fluvoxamina podrían aumentar la exposición sistémica del pantoprazol. Se puede considerar una reducción de la dosis para los pacientes tratados a largo plazo con altas dosis de pantoprazol, o aquellos con insuficiencia hepática.

Los inductores de enzimas que afectan CYP2C19 y CYP3A4 como la rifampicina y la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) pueden reducir las concentraciones plasmáticas de los IBP que se metabolizan a través de estos sistemas enzimáticos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Una cantidad moderada de datos sobre mujeres embarazadas (entre 300 y 1000 resultados de embarazo) indica que no hay toxicidad malformativa ni feto/neonatal del pantoprazol. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de pantoprazol durante el embarazo.

Lactancia

Los estudios en animales han demostrado la excreción de pantoprazol en la leche materna. No hay información suficiente sobre la excreción de pantoprazol en la leche humana, pero se ha informado de su excreción en la leche humana. No se puede excluir un riesgo para los recién nacidos/lactantes. Por lo tanto, se debe tomar una decisión sobre si interrumpir la lactancia o suspender/abstenerse de la terapia con pantoprazol, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia con pantoprazol para la mujer.

Fertilidad

No hubo evidencia de fertilidad afectada tras la administración de pantoprazol en estudios con animales.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Pantoprazol no tiene o tiene una influencia insignificante en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Pueden ocurrir reacciones adversas al medicamento, como mareos y alteraciones visuales. Si se ven afectados, los pacientes no deben conducir ni operar máquinas.

Reacciones adversas:

Aproximadamente el 5% de los pacientes pueden experimentar reacciones adversas a medicamentos (RAM). Las RAM más comúnmente reportadas son diarrea y dolor de cabeza, ambos ocurriendo en aproximadamente el 1% de los pacientes.

La siguiente tabla enumera las reacciones adversas reportadas con pantoprazol, clasificadas según la siguiente clasificación de frecuencia:

Muy común ($\geq 1/10$)

Común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$)

Rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$)

Muy rara ($< 1/10,000$)

Frecuencia desconocida (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles).

Para todas las reacciones adversas reportadas en la experiencia post-comercialización, no es posible aplicar ninguna frecuencia de Reacción Adversa, por lo tanto, se mencionan con una frecuencia "desconocida".

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Tabla 1. Reacciones adversas con pantoprazol en ensayos clínicos y experiencia post-comercialización

Frecuencia/ Sistema/Órgano	Comunes	Poco comunes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Agranulocitosis	Trombocitopenia; Leucopenia; Pancitopenia	
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad (incluyendo reacciones y shock anafilácticos)		
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Hiperlipidemia s e incrementos de lípidos (triglicéridos, colesterol).			Hiponatremia; Hipomagnesemia.
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Hiperlipidemia s e incrementos de lípidos (colesterol); Cambios de peso			Hipocalcemia*; Hipocalcemia*
Trastornos psiquiátricos		Trastornos del sueño	Depresión (y todas sus agravaciones)	Desorientación (y todas sus agravaciones)	Alucinaciones; Confusión (especialmente en pacientes predispuestos, así como el agravamiento de estos síntomas en caso de preexistencia)
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea; Mareos		Trastornos del gusto		Parestesia
Trastornos oculares					Trastornos de la visión / visión borrosa
Trastornos gastrointestinales	Pólipos de glándulas fúndicas (benignos)	Diarrea; Náuseas / vómitos; Distensión y hinchazón abdominal; Estreñimiento; Boca seca; Dolor y malestar abdominal	Microscópica colitis		

Trastornos
hepatobiliares

Trastornos de la
piel y del tejido
subcutáneo

Trastornos
musculoesqueléticos
y del tejido
conjuntivo

Trastornos renales
y urinarios

Trastornos del
sistema
reproductor y de las
mamas

Trastornos
generales y
alteraciones en el
lugar de
administración

1 Hipocalcemia en relación con hipomagnesemia

2 Espasmos musculares como resultado de desequilibrio de electrolitos

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

Vía de administración:

Oral

Incremento de
enzimas
hepáticas
(transaminasas,
γ-GT)
Rash / Urticaria;
exantema / Angioedema
erupción;
Prurito

Fractura de
cadera, muñeca o
columna (ver
sección 4.4)
Artralgia;
Mialgia

Ginecomastia

Astenia, fatiga y
malestar

Incremento de la
temperatura
corporal; Edema
periférico

Lesión
hepatocelular;
Ictericia;
Insuficiencia
hepatocelular
Síndrome de
Stevens-
Johnson;
Síndrome de
Lyell; Eritema
multiforme;
Fotosensibilidad
; Lupus cutáneo
subagudo
eritematoso (ver
sección 4.4);
Reacción
farmacológica
con eosinofilia y
síntomas
sistémicos
(DRESS)
Espasmos
musculares*

Nefritis
tubulointersticial
(TIN) (con
posible
progresión a
insuficiencia
renal)

Posología y grupo etario

Posología

Adultos y adolescentes de 12 años y mayores:

Esofagitis por reflujo

La dosis recomendada es una tableta de 40 mg de pantoprazol por día. En casos individuales, la dosis puede duplicarse (aumentar a 80 mg de pantoprazol diariamente) especialmente cuando no ha habido respuesta a otro tratamiento. Por lo general, se requiere un período de 4 semanas para el tratamiento de la esofagitis por reflujo. Si esto no es suficiente, generalmente se logrará la curación en 4 semanas más.

Adultos:

Tratamiento de úlcera gástrica

La dosis recomendada es una tableta de 40 mg de pantoprazol por día. En casos individuales, la dosis puede duplicarse (aumentar a 80 mg de pantoprazol diariamente) especialmente cuando no ha habido respuesta a otro tratamiento. Por lo general, se requiere un período de 4 semanas para el tratamiento de úlcera gástrica. Si esto no es suficiente, generalmente se logrará la curación en 4 semanas más.

Tratamiento de úlcera duodenal

La dosis recomendada es una tableta de 40 mg de pantoprazol por día. En casos individuales, la dosis puede duplicarse (aumentar a 80 mg de pantoprazol diariamente) especialmente cuando no ha habido respuesta a otro tratamiento. Una úlcera duodenal generalmente cura dentro de 2 semanas. Si un período de tratamiento de 2 semanas no es suficiente, se logrará la curación en casi todos los casos dentro de otras 2 semanas.

Erradicación de H. Pylori en combinación con antibióticos apropiados

En pacientes con H. pylori positivos con úlceras gástricas y duodenales, se debe lograr la erradicación del germen mediante terapia de combinación. Deben tenerse en cuenta las directrices locales oficiales (por ejemplo, recomendaciones nacionales) sobre la resistencia bacteriana y el uso y la prescripción adecuados de agentes antibacterianos.

La terapia de primera línea recomendada para la erradicación de H. pylori es la siguiente:

a) 40 mg de pantoprazol dos veces al día + dos veces al día 1000 mg de amoxicilina + dos veces al día 250-500 mg de claritromicina. Según el patrón de resistencia a los antibióticos y el nivel de erradicación, se pueden administrar tabletas de pantoprazol (40 mg dos veces al día) con antibióticos alternativos (p. ej., metronidazol, tinidazol con o sin sales de bismuto) según las recomendaciones o directrices nacionales para la erradicación de H. pylori.

La terapia combinada para la erradicación de la infección por H. pylori generalmente se implementa durante 7 días en general y puede prolongarse por otros 7 días hasta una duración total de hasta dos semanas. Si, para asegurar la curación de las úlceras, está

indicado un tratamiento adicional con pantoprazol, se deben considerar las recomendaciones de dosis para úlceras duodenales y gástricas.

Síndrome de Zollinger-Ellison y otras condiciones hipersecretoras patológicas

Para el tratamiento a largo plazo del síndrome de Zollinger-Ellison y otras condiciones hipersecretoras patológicas, los pacientes deben comenzar su tratamiento con una dosis diaria de 80 mg (2 tabletas de pantoprazol 40 mg). Después de eso, la dosis se puede aumentar o disminuir según sea necesario usando medidas de secreción de ácido gástrico como orientación. Con dosis superiores a 80 mg al día, la dosis debe dividirse y administrarse dos veces al día. Un aumento temporal de la dosis superior a 160 mg de pantoprazol es posible, pero no debe aplicarse más de lo necesario para un control adecuado del ácido.

La duración del tratamiento en el síndrome de Zollinger-Ellison y otras condiciones patológicas hipersecretoras no es limitada y debe adaptarse de acuerdo con las necesidades clínicas.

Poblaciones de pacientes especiales

Pacientes de la tercera edad:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Pacientes pediátricos:

No se recomienda el uso de pantoprazol 40 mg en niños menores de 12 años debido a los datos limitados sobre seguridad y eficacia en este grupo de edad.

Insuficiencia renal:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Pantoprazol 40 mg no se debe utilizar en el tratamiento combinado (por ejemplo, amoxicilina, claritromicina) para la erradicación de H. pylori en pacientes con insuficiencia renal, ya que actualmente no hay datos disponibles sobre la eficacia y seguridad de pantoprazol en el tratamiento combinado para estos pacientes.

Insuficiencia hepática:

No debe excederse una dosis diaria de 20 mg de pantoprazol en pacientes con insuficiencia hepática grave. Pantoprazol 40 mg no debe utilizarse en tratamiento combinado (p. ej. amoxicilina, claritromicina) para la erradicación de H. pylori en pacientes con disfunción hepática moderada a grave, ya que actualmente no hay datos disponibles sobre la eficacia y seguridad de pantoprazol en el tratamiento combinado de estos pacientes.

Forma de administración

Vía oral.

Las tabletas gastrorresistentes no deben masticarse ni partirse, y deben ser algo de agua 1 hora antes de una de las comidas principales.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 8.1.9.0.N10

3.1.13.3 BLEOMICINA

Expediente : 20198434

Radicado : 20211039138

Fecha : 03/03/2021

Interesado : SEVEN PHARMA COLOMBIA S.A.S / Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química Importados

Solicitud: el Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química Importados solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre el inserto/información farmacológica para el principio activo Bleomicina en forma farmacéutica polvo liofilizado para reconstruir a solución inyectable; por cuanto, no se evidencian conceptos de aprobación en las actas de las Salas Especializadas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora indica que, la presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo BLEOMICINA, en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración: Cada vial contiene 15 UI de bleomicina

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a suspensión inyectable

Indicaciones:

- Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, cuello uterino y genitales externos
- Enfermedad de Hodgkin
- Linfoma no Hodgkin de malignidad intermedia y alta en adultos
- Carcinoma testicular (seminoma y no seminoma)
- Tratamiento intrapleural de los derrames malignos.

Bleomicina se puede utilizar como monoterapia, pero generalmente se combina con otros agentes citostáticos y/o radioterapia.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Ataxia-telangiectasia
- Infección pulmonar, deterioro grave de la función pulmonar o antecedentes de daño pulmonar causado por la bleomicina.
- Lactancia.

Precauciones y advertencias:

Los pacientes que reciben quimioterapia con bleomicina deben ser monitoreados cuidadosamente por oncólogos experimentados.

Se debe realizar una evaluación extremadamente rigurosa de la relación riesgo/beneficio después de la radioterapia pulmonar o mediastínica. En caso de insuficiencia renal, bleomicina sólo debe utilizarse con precaución y en dosis reducida. Debido a los posibles efectos mutagénicos de la bleomicina en las células germinales masculinas y femeninas, es imperativo utilizar un método anticonceptivo fiable durante el tratamiento y hasta 6 meses después de suspenderlo.

Se han notificado leucemia mieloide aguda y síndrome mielodisplásico en pacientes que recibieron bleomicina en combinación con otros agentes anticancerígenos.

Efectos pulmonares

Se debe controlar cuidadosamente a los pacientes para detectar signos de disfunción pulmonar durante el tratamiento con bleomicina.

Los efectos pulmonares son los efectos adversos más graves y ocurren en aproximadamente el 10% de los pacientes tratados, durante o después de un ciclo de tratamiento. La forma observada con mayor frecuencia es la neumonitis intersticial. Si esta patología no se reconoce y trata rápidamente, puede convertirse en fibrosis pulmonar. Aproximadamente el 1% de los pacientes tratados murieron de fibrosis pulmonar.

En pacientes tratados con bleomicina se debe realizar un examen radiológico de tórax semanalmente; este examen debe continuar hasta 4 semanas después de finalizar el tratamiento, y los pacientes deben estar sujetos a exámenes clínicos regulares durante aproximadamente 2 meses. En caso de radioterapia torácica concomitante, es posible que sea necesario realizar una auscultación o un examen radiológico de los pulmones con mayor frecuencia.

No se deben utilizar pruebas de función pulmonar con oxígeno al 100% en pacientes que hayan sido tratados con bleomicina. En su lugar, se recomienda utilizar pruebas de función pulmonar que utilicen menos del 21% de oxígeno. Se podría planificar un análisis mensual de la capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono. Un estudio de la función pulmonar, que consiste más particularmente en la medición de la difusión del monóxido de carbono y de la capacidad vital, permite a menudo establecer un diagnóstico precoz de la toxicidad pulmonar.

La toxicidad pulmonar está relacionada tanto con la dosis como con la edad, y ocurre con mayor frecuencia en personas mayores de 70 años y en pacientes que han recibido una dosis total superior a 400 unidades. Aumenta significativamente con la radioterapia torácica y con la hiperoxia durante la anestesia quirúrgica.

Ocasionalmente también se ha observado toxicidad pulmonar en pacientes jóvenes que reciben dosis bajas.

Se producen cambios vasculares en los pulmones que conducen a una destrucción parcial de la elasticidad de la pared del vaso. El síntoma más temprano de la toxicidad pulmonar causada por la bleomicina es la disnea, que inicialmente se manifiesta por crepitantes. Si se observan cambios pulmonares, se debe suspender el tratamiento con bleomicina hasta que se haya determinado si estos cambios se deben al fármaco. Los pacientes deben ser tratados con terapia antibiótica de amplio espectro y corticosteroides.

En caso de disnea, tos, crepitaciones basales o infiltrados pulmonares no claramente atribuibles al tumor o neumonía concomitante, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con bleomicina y administrar al paciente una terapia con corticosteroides y antibióticos de amplio espectro. Las concentraciones altas de oxígeno deben usarse con precaución. En caso de lesión pulmonar tras el tratamiento con bleomicina, no se debe seguir administrando.

Aunque la toxicidad pulmonar de la bleomicina parece estar relacionada con la dosis más allá de una dosis total de 400 unidades (correspondientes a aproximadamente 225 unidades/m² de superficie corporal), también se puede observar con dosis más bajas, especialmente en pacientes de edad avanzada, pacientes con problemas renales. insuficiencia, pacientes con neumonía preexistente, pacientes con antecedentes de radioterapia torácica o actualmente en tratamiento con radioterapia concomitante y pacientes que requieren la administración de oxígeno. Estos pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente y se debe reducir la dosis de bleomicina o extender el intervalo de dosificación, dependiendo de la presentación clínica del paciente. La bleomicina debe usarse con extrema precaución en pacientes con cáncer de pulmón porque la incidencia de toxicidad pulmonar aumenta en estos pacientes.

Como 2/3 de la dosis de bleomicina administrada se excreta sin cambios en la orina, la función renal tiene un efecto importante sobre la tasa de excreción. Las concentraciones plasmáticas aumentan significativamente cuando se administran las dosis habituales a pacientes con insuficiencia renal.

También se requiere precaución en pacientes con enfermedades cardíacas o disfunción hepática, debido al mayor riesgo de toxicidad, y en pacientes con varicela, pueden ocurrir disfunciones sistémicas con desenlaces fatales.

Reacciones idiosincrásicas/hipersensibilidad

Se han informado reacciones idiosincrásicas, clínicamente parecidas a la anafilaxia, en aproximadamente el 1% de los pacientes con linfoma tratados con bleomicina. Esta reacción puede ser inmediata o puede ocurrir después de unas horas, generalmente después de administrar la primera o segunda dosis. Consiste en hipotensión, confusión, fiebre, escalofríos, sibilancias y estridor. El tratamiento es sintomático e incluye aumento de volumen, vasopresores, antihistamínicos y corticosteroides.

Debido al riesgo de reacción anafiláctica (según la literatura, en el 1% de los pacientes con linfoma), inicialmente se debe administrar a los pacientes una dosis de prueba de 1 a 2

unidades. Si no se produce ninguna reacción aguda, se puede administrar la dosis completa.

Otros efectos varios

Se han notificado casos de toxicidad vascular tras el uso de bleomicina, especialmente en combinación con otros agentes antineoplásicos. Estos eventos son clínicamente heterogéneos e incluyen: infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, microangiopatías trombóticas, p. ex. síndrome urémico hemolítico y arteritis cerebral.

En adultos y adolescentes en edad fértil se deben tener en cuenta los efectos sobre las glándulas sexuales.

Al igual que otros principios activos citotóxicos, la bleomicina puede desencadenar el síndrome de lisis tumoral en pacientes con tumores de rápido crecimiento. El tratamiento de apoyo adecuado y las medidas farmacológicas pueden prevenir o limitar estas complicaciones.

Los pacientes con valores de aclaramiento de creatinina inferiores a 50 ml/min deben ser tratados con precaución y se debe controlar cuidadosamente su función renal durante la administración de bleomicina. Puede ser necesario administrar dosis más bajas de bleomicina a estos pacientes que a aquellos con función renal normal.

Administración intravenosa

Como puede producirse dolor vascular, es importante prestar la debida atención a la concentración de la inyección y a la velocidad de administración. La administración intravenosa debe realizarse lo más lentamente posible.

Administración intramuscular

Evite inyectar el producto repetidamente en el mismo lugar y en sitios inervados, especialmente si el paciente es un niño. Si insertar la aguja de inyección causa un dolor significativo o si se extrae sangre de la jeringa, retire la aguja inmediatamente e inyecte en otro lugar.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, esencialmente "exento de sodio".

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Embarazo

No hay datos suficientes sobre el uso de bleomicina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han demostrado toxicidad sobre la función reproductiva. Los resultados de los estudios realizados en animales, así como la eficacia farmacológica del producto, permiten concluir que existe un riesgo potencial de anomalías embrionarias y fetales.

La bleomicina atraviesa la barrera placentaria. Por lo tanto, la bleomicina no debe usarse durante el embarazo a menos que sea absolutamente necesario, especialmente durante el primer trimestre.

Si se produce un embarazo durante el tratamiento, se debe informar a la paciente de los riesgos para el feto y controlarla cuidadosamente. Se debe considerar la posibilidad de recurrir al consejo genético.

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en hombres y mujeres

Los pacientes masculinos y femeninos deben tomar medidas anticonceptivas eficaces durante un máximo de seis meses después de suspender el tratamiento.

También se recomienda el asesoramiento genético a las pacientes que deseen tener hijos después del tratamiento.

Se debe recomendar a los pacientes masculinos que pregunten sobre la conservación del esperma antes del tratamiento, debido al riesgo de infertilidad irreversible debido al tratamiento con bleomicina.

Lactancia

No se sabe si la bleomicina o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Debido al riesgo de daños graves al lactante, la lactancia está contraindicada durante el tratamiento con bleomicina.

Fertilidad

El tratamiento con bleomicina puede causar infertilidad irreversible.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

Posibles efectos adversos de la quimioterapia basada en bleomicina, p. por ejemplo, náuseas y vómitos, pueden afectar indirectamente la capacidad del paciente para conducir o utilizar máquinas.

Vía de administración: Intravenosa, intramuscular, subcutánea

Posología y grupo etario:

Advertencia: La dosis para todas las indicaciones terapéuticas se proporciona en UI y no en mg. Algunos protocolos hospitalarios pueden indicar el uso de “mg” en lugar de unidades (U o UI). Este valor en mg se refiere a mg-actividad y no a mg-materia seca, ya que estos últimos reflejan valores diferentes.

Recomendamos ignorar esta dosis en mg y en su lugar utilizar la dosis en unidades internacionales (UI) como se describe en este RCP para las indicaciones terapéuticas correspondientes.

Tenga en cuenta que 1 mg de materia seca equivale al menos a 1500 UI. Sin embargo, recomendamos encarecidamente no utilizar esta conversión, ya que podría provocar una sobredosis debido a las diferencias entre mg de actividad y mg de materia seca. Por lo tanto, este producto sólo debe prescribirse en unidades internacionales (UI).

Bleomicina sólo debe utilizarse bajo la más estricta supervisión de un médico especializado en el uso de medicamentos oncológicos, preferiblemente en un hospital con la experiencia necesaria para estos tratamientos.

Bleomicina se puede administrar por vía intravenosa, intramuscular, intraarterial, subcutánea o mediante instilación intrapleural. A veces puede estar indicada una inyección localizada directamente en el tumor.

Dosis

Adultos

1) Carcinoma de células escamosas

Inyección intramuscular o intravenosa de $10-15 \times 10^3$ UI/m² de superficie corporal, una o dos veces por semana, a intervalos de 3-4 semanas, hasta una dosis total acumulada de 360×10^3 UI.

Infusión intravenosa de $10-15 \times 10^3$ UI/m² /día durante 6-24 horas durante 4 a 7 días consecutivos, a intervalos de 3-4 semanas.

2) Enfermedad de Hodgkin y linfoma no Hodgkin

Como monoterapia, inyección intramuscular o intravenosa de $5-15 \times 10^3$ UI/m² de superficie corporal, una o dos veces por semana, hasta una dosis total acumulada de 225×10^3 UI. Debido al riesgo de reacciones anafilactoides, los pacientes con linfoma deben ser tratados con dosis más bajas (p. ej., 2×10^3 UI) durante las dos primeras administraciones. Si no se observan reacciones agudas 4 horas después de la administración, se puede seguir el esquema de dosificación normal.

3) Tumores testiculares

Inyección intramuscular o intravenosa de $10-15 \times 10^3$ UI/m² de superficie corporal, una o dos veces por semana, a intervalos de 3-4 semanas, hasta una dosis total acumulada de 400×10^3 UI.

La infusión intravenosa de una dosis de $10-15 \times 10^3$ UI/m² de superficie corporal/día se realiza durante 6-24 horas en 5-6 días consecutivos, con un intervalo de 3-4 semanas.

4) Derrames pleurales malignos

Administración de una dosis única de 60×10^3 UI en 100 ml de solución de cloruro sódico al 0,9% por vía intrapleural, que podrá repetirse al cabo de 2-4 semanas, según la respuesta.

Dado que se absorbe aproximadamente el 45% de la bleomicina, esto debe tenerse en cuenta para la dosis acumulada total (superficie corporal, función renal y función pulmonar).

La indicación más útil para determinar la tolerancia individual a la dosis máxima es la aparición de estomatitis. Il convient de ne pas dépasser une dose cumulée totale de 400

$\times 10^3$ UI (correspondant à 225×10^3 UI/m² de surface corporelle) chez les patients âgés de moins de 60 ans, en raison du risque accru de toxicité pulmonaire dans toutes las indicaciones. En pacientes con linfoma, la dosis total no debe exceder los 225×10^3 UI.

En pacientes con enfermedad de Hodgkin o tumores testiculares, la mejoría se produce rápidamente y puede observarse en dos semanas. Si no se observa ninguna mejora en ese momento, probablemente no se producirá. En el caso de los carcinomas de células escamosas la respuesta es más lenta. En algunos casos, pueden pasar hasta tres semanas antes de que se note una mejora.

Población anciana (a partir de 60 años)

La dosis total de bleomicina en pacientes de edad avanzada debe reducirse según la siguiente tabla:

Años de edad)	Dosis total	Dosis semanal
80 años y más	100×10^3 UI	15×10^3 UI
70-79 años	$150-200 \times 10^3$ UI	30×10^3 UI
60-69 años	$200-300 \times 10^3$ UI	$30-60 \times 10^3$ UI
Menos de 60	400×10^3 UI	$30-60 \times 10^3$ UI

Población pediátrica

No hay experiencia suficiente con la administración de bleomicina a pacientes pediátricos. Hasta que se disponga de más datos, la bleomicina sólo debe administrarse a niños en casos excepcionales y exclusivamente en servicios/establecimientos especializados. Si la administración está indicada como parte de un régimen de tratamiento combinado, la dosis generalmente se calcula en función de la superficie corporal y se ajusta para satisfacer las necesidades específicas de cada paciente. Se deben consultar los protocolos y directrices de especialistas actuales para conocer los regímenes de tratamiento adecuados.

Insuficiencia renal

En casos de insuficiencia renal, particularmente si el aclaramiento de creatinina es inferior a 35 ml/min, la eliminación de bleomicina se retrasa. No existen pautas específicas para el ajuste de dosis en estos pacientes, pero en pacientes con insuficiencia renal moderada (TFG 10-50 ml/min), se recomienda administrar el 75% de la dosis habitual a intervalos posológicos normales, y en pacientes con insuficiencia renal grave. insuficiencia renal (TFG inferior a 10 ml/minuto) la dosis administrada debe corresponder al 50% de la dosis habitual, a intervalos de dosificación normales. No es necesario ajustar la dosis en pacientes cuya TFG es superior a 50 ml/minuto.

Tratamiento combinado

Es posible que sea necesario ajustar la dosis cuando se utiliza bleomicina como parte de un tratamiento combinado.

La dosis de bleomicina debe reducirse cuando se usa concomitantemente con radioterapia debido al mayor riesgo de daño a las mucosas. También puede ser necesario ajustar la dosis cuando se utiliza bleomicina como parte de una terapia con múltiples medicamentos.

Consulte la literatura más reciente para obtener información sobre los regímenes de tratamiento administrados en determinadas indicaciones.

Modo de administración

Método de administración y preparación de la solución inyectable/para perfusión

Nota: para preparar la solución, es necesario disolver todo el contenido de un vial (15.000 UI) en la cantidad adecuada de disolvente. A continuación, se toma de esta solución la cantidad de unidades necesarias para el tratamiento.

Inyección intramuscular

Disuelva el contenido de un vial en 1-5 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9%. Dado que la administración repetida de inyecciones intramusculares en el mismo lugar puede causar molestias, se recomienda variar el lugar de inyección regularmente. En caso de molestias excesivas en el lugar de la inyección, es posible agregar un anestésico local a la solución inyectable, por ejemplo, 1,5-2 ml de clorhidrato de lidocaína al 1%.

Inyección intravenosa

Disuelva el contenido de un vial en 5-10 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9% e inyecte la solución resultante durante un período de 5-10 minutos. Deben evitarse las inyecciones rápidas en bolo porque producen altas concentraciones plasmáticas intrapulmonares, lo que aumenta el riesgo de daño pulmonar.

Infusión intravenosa

Disuelva el contenido de un vial en 200-1000 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9%.

Inyección intraarterial

Disuelva el contenido de un vial en al menos 5 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9% e inyecte la solución resultante durante un período de 5 a 10 minutos.

Infusión intraarterial

Disuelva la bleomicina en 200-1000 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9%. La infusión se puede administrar durante un período de varias horas a varios días. Se puede añadir heparina para prevenir la trombosis en el lugar de la inyección, especialmente si la infusión se administra durante un período prolongado.

La inyección o infusión en una arteria que irriga el tumor tiende a ser más eficaz que otras vías de administración sistémica. Los efectos tóxicos son los mismos que con la inyección o infusión intravenosa.

Inyección subcutánea

Disuelva el contenido de un vial en hasta 5 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9%. Después de la inyección subcutánea, la absorción se retrasa y puede parecerse a una infusión intravenosa lenta; esta forma de administración rara vez se utiliza. Se debe tener cuidado para evitar la inyección intradérmica.

inyección intratumoral

La bleomicina se disuelve en una solución de cloruro sódico al 0,9% para producir una concentración de $1-3 \times 10^3$ UI/ml; Luego, esta solución se inyecta en el tumor y el tejido circundante.

Instilación intrapleuraleal

Después del drenaje de la cavidad pleural, se instila bleomicina disuelta en 100 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9% a través de una cánula de punción o un catéter de drenaje. Luego se retira la cánula o catéter. Para asegurar una distribución uniforme de la bleomicina en la cavidad serosa, se debe cambiar la posición del paciente cada 5 minutos durante un período de 20 minutos. Se absorberá aproximadamente el 45% de la bleomicina; esto debe tenerse en cuenta al calcular la dosis total (superficie corporal, función renal, función pulmonar).

La administración perivascular de bleomicina normalmente no requiere medidas especiales. En caso de duda (solución extremadamente concentrada, tejido de esclerótica, etc.) se puede realizar una perfusión con solución de cloruro sódico al 0,9%

Interacciones:

Poliquimioterapia

Si se utiliza bleomicina como parte de una terapia con múltiples fármacos, se debe tener en cuenta su toxicidad al seleccionar y dosificar otros agentes con un espectro de toxicidad similar.

Se ha informado de un mayor riesgo de toxicidad pulmonar con la administración concomitante de otros agentes que presentan toxicidad pulmonar, p. por ejemplo, BCNU, mitomicina, ciclofosfamida, metotrexato y gemcitabina. La toxicidad pulmonar de la bleomicina se potencia especialmente con el tratamiento combinado a base de cisplatino. Por tanto, es necesaria especial precaución con esta combinación de medicamentos. Los datos de la literatura indican que el cisplatino sólo debe administrarse después de la bleomicina.

En pacientes con tumores testiculares tratados con una combinación de bleomicina y alcaloides de la vinca, se han informado fenómenos similares al síndrome de Raynaud con isquemia acral, que conducen a necrosis de partes periféricas del cuerpo (dedos de manos, pies, punta de la nariz).

En pacientes que recibieron tratamiento combinado con cisplatino, vinblastina y bleomicina, se observó una correlación positiva entre la TFG (tasa de filtración glomerular) y la función pulmonar. Por lo tanto, bleomicina debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave. Otro estudio encontró que dosis crecientes de cisplatino se asocian con una disminución en el aclaramiento de creatinina y, por lo tanto, con la eliminación de bleomicina.

Radioterapia

La radioterapia torácica previa o concomitante contribuye significativamente a aumentar la frecuencia y gravedad de la toxicidad pulmonar.

La radioterapia previa o concomitante en la cabeza o el cuello es un factor que contribuye al aumento de la frecuencia de estomatitis y al empeoramiento de la estomatitis angular. En casos poco frecuentes, puede provocar inflamación de la mucosa laringofaríngea y provocar ronquera.

Concentración de oxígeno

Dado el potencial de la bleomicina para sensibilizar el tejido pulmonar, la toxicidad pulmonar aumenta si se administra bleomicina durante procedimientos quirúrgicos en los que aumenta el suministro de oxígeno. Por lo tanto, se debe reducir la concentración de O₂ inspiratorio durante y después de la operación.

Factor estimulante de colonias de granulocitos (GCSF)

Un aumento en el número de granulocitos neutrófilos y la estimulación de la capacidad de generar radicales libres de oxígeno después de la administración de GCSF pueden agravar la lesión pulmonar.

Digoxina

Se han informado varios casos de efecto reducido de la digoxina como resultado de una reducción en la biodisponibilidad oral de este producto cuando se administra en combinación con bleomicina.

Fenitoína y fosfetoína

Se han informado varios casos de reducción en los niveles de fenitoína cuando este medicamento se administra en combinación con bleomicina. Existe un riesgo de exacerbación de las convulsiones resultantes de una absorción digestiva reducida de fenitoína por fármacos citotóxicos o un riesgo de aumento de la toxicidad o pérdida de eficacia del fármaco citotóxico resultante de un aumento del metabolismo hepático por fenitoína. No se recomienda el uso concomitante de estos compuestos.

Clozapina

Se debe evitar el uso concomitante de bleomicina y clozapina debido al mayor riesgo de agranulocitosis.

Antibióticos

Puede reducirse la eficacia bacteriostática de la gentamicina, la amikacina y la ticarcilina.

Ciclosporina, tacrolimus

Posibilidad de inmunosupresión excesiva con riesgo de linfoproliferación.

Vacunas vivas

La administración de vacunas vivas puede provocar infecciones graves o potencialmente mortales en pacientes cuyo sistema inmunológico está suprimido por agentes quimioterapéuticos, incluida la bleomicina. Se deben evitar las vacunas vivas en pacientes que reciben bleomicina. Utilice una vacuna inactivada si está disponible (poliomielitis). La vacunación con la vacuna contra la fiebre amarilla ha provocado infecciones graves y mortales cuando se utiliza en combinación con quimioterapias inmunosupresoras. Este

riesgo aumenta en pacientes que ya están inmunocomprometidos por su enfermedad subyacente. Esta asociación no debe utilizarse.

Vitaminas

Las vitaminas pueden disminuir la actividad de ciertos antibióticos. Lableomicina puede ser inactivada in vitro por ácido ascórbico y riboflavina.

Sustancias nefrotóxicas, como por ejemplo cisplatino

El daño renal inducido por el cisplatino puede producir un descenso del aclaramiento de bleomicina. En pacientes que reciben bleomicina y cisplatino se ha notificado un aumento de la toxicidad pulmonar, en algunos casos mortal.

Alcaloides de la vinca

En pacientes con carcinoma testicular tratados con una combinación de bleomicina y alcaloides de la vinca, se ha descrito un síndrome semejante al fenómeno de Raynaud: isquemia de las partes periféricas del cuerpo, que puede llegar a producir necrosis (dedos de las manos, dedos de los pies, nariz).

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Como la mayoría de los agentes citotóxicos, la bleomicina puede provocar efectos tóxicos inmediatos o retardados. La primera reacción es la aparición de fiebre el mismo día de la inyección. Las reacciones adversas más comunes observadas en 1.613 pacientes que recibieron bleomicina fueron manifestaciones pulmonares como neumonía intersticial o fibrosis pulmonar (10,2%), esclerosis de la piel, pigmentación (40,6%), fiebre y escalofríos (39,8%), alopecia (29,5%), anorexia y pérdida de peso (28,7%), malestar generalizado (16,0%), náuseas y vómitos (14,6%), estomatitis (13,3%) y alteraciones ungueales (11,2%). Ocasionalmente también se ha observado dolor en el lugar de la inyección y en el área del tumor. Otras reacciones adversas esporádicas incluyen hipotensión y tromboflebitis localizada después de la inyección intravenosa.

También se han notificado algunos casos de síndrome de Raynaud, con bleomicina en monoterapia o en combinación con otros fármacos.

Lista tabulada de reacciones adversas.

Los siguientes efectos secundarios pueden ocurrir durante el tratamiento con bleomicina:

Las frecuencias se definen de la siguiente manera:

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

Principales clases de sistemas de órganos.	Muy común ≥ 1/10	Frecuente ≥ 1/100 - < 1/10	Extraño ≥ 1/1000 - < 1/100	Extraño ≥ 1/10.000 - < 1/1000	Muy raro < 1/10.000	Frecuencia indeterminada
Infecciones e infestaciones						Septicemia
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)			Dolor tumoral			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático.			Mielosupresión, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, hemorragia.	Neutropenia febril		Pancitopenia, anemia.
Trastornos del sistema inmunológico		Anafilaxia, hipersensibilidad, reacciones farmacológicas idiosincrásicas.				
Trastornos del sistema nervioso		Dolor de cabeza	Mareos, confusión			
Enfermedades del corazón				Infarto de miocardio, pericarditis, dolor de pecho.		
Trastornos vasculares			hipotensión	Infarto cerebral, Microangiopatías trombóticas, síndrome urémico hemolítico, arteritis cerebral, síndrome de raynaud,		Isquemia periférica

Principales clases de sistemas órganos.	Muy común ≥ 1/10	Frecuente ≥ 1/100 - < 1/10	Extraño ≥ 1/1000 - < 1/100	Extraño ≥ 1/10.000 - < 1/1000	Muy raro < 1/10.000	Frecuencia indeterminada
				trombosis arterial, trombosis venosa profunda		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.	Neumonía intersticial, fibrosis pulmonar, disnea.	Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), insuficiencia pulmonar, embolia pulmonar				
Desórdenes gastrointestinales	Pérdida de apetito, pérdida de peso, náuseas, vómitos, mucositis, estomatitis.		queilitis angular, diarrea			
Trastornos hepato biliares				insuficiencia hepática		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.	Eritema, prurito, rayas en la piel, ampollas, hiperpigmentación, sensibilidad e hinchazón de las yemas de los dedos, hiperqueratosis, Pérdida de cabello	Exantema, urticaria, enrojecimiento de la piel, induración, edema, dermatosis flagelada	Deformación y decoloración de las uñas, formación de burbujas en los puntos de presión.	esclerodermia		
Condiciones musculoesqueléticas y sistémicas.			Dolores musculares y articulares			

Principales clases de sistemas de órganos.	Muy común ≥ 1/10	Frecuente ≥ 1/100 - < 1/10	Extraño ≥ 1/1000 - < 1/100	Extraño ≥ 1/10.000 - < 1/1000	Muy raro < 1/10.000	Frecuencia indeterminada
Trastornos del riñón y del tracto urinario			Oliguria, disuria, poliuria, retención urinaria.			
Desordenes generales y condiciones administrativas del sitio		Pirexia, escalofríos, malestar	Dolor en la zona del tumor, flebitis, hipertrofia de la pared de las venas y constricción del acceso venoso (con administración intravenosa), induración (con administración intramuscular o local)		Síndrome de lisis tumoral	

Descripción de reacciones adversas seleccionadas.

Puede aparecer fiebre con escalofríos 45 horas o más después de la administración de este medicamento. Como existe una relación dosis-respuesta entre la fiebre y la dosis en un momento dado, si la fiebre es intensa se deben tomar las medidas adecuadas, como administrar una dosis reducida a intervalos más cortos, o un antihistamínico o antipirético antes y/o después. administración de este medicamento.

Si se producen reacciones adversas cutáneas en pacientes con SIDA, se debe suspender el tratamiento y no reiniciarlo. Los daños a la piel y las membranas mucosas son las reacciones adversas más comunes y se observan hasta en el 50% de los pacientes tratados. Estos efectos incluyen: induración, edema, eritema, prurito, erupción cutánea, rayas en la piel, ulceración, ampollas, hiperpigmentación, sensibilidad, hinchazón de las yemas de los dedos, hiperqueratosis, cambios en las uñas, ampollas en la piel en puntos de presión como los codos, caída del cabello y estomatitis.

La ulceración de las mucosas parece agravarse con la combinación de bleomicina con radioterapia u otros fármacos tóxicos para las membranas mucosas. La toxicidad cutánea ocurre en una etapa relativamente posterior y se correlaciona con la dosis total; suele

aparecer durante la segunda y tercera semana después de la administración de 150 a 200 unidades de bleomicina.

Pueden producirse efectos gastrointestinales como náuseas y vómitos, pero se observan con mayor frecuencia con regímenes de dosis más altas. Puede resultar útil la administración de antieméticos. La disminución del apetito y la pérdida de peso son efectos comunes y pueden persistir mucho después de finalizar el tratamiento.

Médula ósea

La bleomicina no parece tener propiedades mielodepresoras significativas. La trombocitopenia que se produce en relación con el tratamiento con bleomicina no se ha atribuido a una reducción de la producción de plaquetas, sino más bien a un aumento de la destrucción de estas células.

Sobredosis

No hay un antídoto específico. Es prácticamente imposible eliminar la bleomicina del cuerpo mediante diálisis.

La reacción aguda después de una sobredosis incluye los siguientes efectos: hipotensión, fiebre, taquicardia y shock generalizado. El tratamiento es exclusivamente sintomático. En caso de complicaciones respiratorias, el paciente debe ser tratado con corticosteroides y terapia antibiótica de amplio espectro. La reacción pulmonar a la sobredosis (fibrosis) generalmente es irreversible a menos que se diagnostique rápidamente.

Condición de Venta: Con fórmula facultativa.

Adicionalmente, la(s) concentración(es) de principio activo y forma farmacéutica fue(ron) incluida(as) en Norma Farmacológica 6.0.0.0.N10

Adicionalmente se requiere al interesado en sentido de ajustar la información farmacológica y el inserto al presente concepto.

3.1.13.4 AMINOÁCIDOS (10% P/V) INYECCIÓN (SOLUCIÓN DE AMINOÁCIDOS PEDIÁTRICOS)

Expediente : 20200345
Radicado : 20211066689
Fecha : 09/04/2021
Interesado : OTSUKA PHARMACEUTICAL INDIA PRIVATE LIMITED / Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Importados

Composición: Cada 100 ml de solución contiene L-isoleucina 0,800 g, L-leucina 1,300 g, L-lisina acetato 1,200 g = L-lisina 0,851 g, L-metionina 0,312 g, L-fenilalanina 0,375 g, L-treonina 0,440 g, L-triptófano 0,201 g, L-valina 0,900 g, L-arginina 0,750 g, L-histidina 0,476 g, Glicina 0,415 g, Taurina 0,040 g, L-serina 0,767 g, L-alanina 0,930 g, L-prolina 0,971 g, N-acetil-L-tirosina 0,5176 g L-tirosina 0,420 g N-acetil-L-cisteína 0,070 g L-cisteína 0,052g L-ácido málico 0,262 g

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química Importados solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la revisión de la información farmacológica del producto, teniendo en cuenta la documentación allegada por el interesado mediante Radicado No. 20211066689-I22245522 09/04/2021, y, que no se encuentra información aprobada en actas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora indica que la presente unificación aplica para todos los productos en solución de aminoácidos, en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Composición: Cada 100 ml de solución contiene L-isoleucina 0,800 g L-leucina 1,300 g L-lisina acetato 1,200 g = L-lisina 0,851 g L-metionina 0,312 g L-fenilalanina 0,375 g L-treonina 0,440 g L-triptófano 0,201 g L-valina 0,900 g L-arginina 0,750 g L-histidina 0,476 g Glicina 0,415 g Taurina 0,040 g L-serina 0,767 g L-alanina 0,930 g L-prolina 0,971 g N-acetil-L-tirosina 0,5176 g L-tirosina 0,420 g N-acetil-L-cisteína 0,070 g L-cisteína 0,052g L-ácido málico 0,262 g

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Solución de aminoácidos al 10% para nutrición parenteral parcial en pacientes pediátricos. Esta solución puede utilizarse para nutrición parenteral total conjuntamente con las cantidades correspondientes de carbohidratos y lípidos como fuente de energía, así como de vitaminas, electrolitos y elementos traza.

Contraindicaciones:

No administrar si se encuentra presente alguna de las siguientes condiciones:

Pacientes con trastornos del metabolismo de aminoácidos,

Acidosis metabólica,

Hiperhidratación,

Hipercalcemia,

Hipersensibilidad a algún aminoácido presente en la solución,

Alteraciones del metabolismo de los aminoácidos,

Acidosis metabólica,

Hipokalemia Shock Hipoxia,

Contraindicaciones generales de la terapia de perfusión: – Insuficiencia cardíaca descompensada – Edema pulmonar agudo – Hiperhidratación

Advertencias y precauciones:

En la nutrición parenteral en niños, se recomienda la evaluación y determinación frecuentes de los siguientes valores de laboratorio: nitrógeno-urea, amonio, electrolitos, glucosa y triglicéridos (en el caso en que se administra una emulsión lipídica), equilibrio ácido-base y equilibrio del agua, enzimas hepáticas y osmolalidad sérica.

La perfusión a través de venas periféricas puede causar irritación de la vena íntima y tromboflebitis. Para minimizar el riesgo de irritación de la vena, se recomienda llevar a cabo controles diarios del sitio de perfusión.

Aminoácidos (10% p/v) Inyección (Solución de Aminoácidos Pediátricos) se puede utilizar como parte de un régimen total de nutrición parenteral, en combinación con cantidades adecuadas de ingesta de energía (soluciones de carbohidratos, emulsiones lipídicas), electrolitos, vitaminas y oligoelementos. Se debe prestar atención en caso de hiponatremia.

Los pacientes con insuficiencia renal o hepática requieren una dosis individualizada.

La exposición a la luz de soluciones de nutrición parenteral intravenosa, especialmente después de mezclar con oligoelementos o vitaminas, puede tener efectos adversos en el resultado clínico de los recién nacidos debido a la generación de peróxidos y otros productos de descomposición. Cuando se utiliza en recién nacidos y niños menores de 2 años de edad, Aminoácidos (10% p/v) Inyección (Solución de Aminoácidos para Pediátricos) debe estar protegido de la luz ambiental hasta que la administración haya terminado.

Dosificación y grupo etario:

Posología

Velocidad máxima de perfusión:

Hasta 0,1 g aminoácidos/ Kg peso corporal/ hora = 1,0 ml/ kg peso corporal/ hora

Dosis máxima diaria:

-1 año de edad: 1,5-2,5 g aminoácidos/ kg peso corporal= 15-25 ml/ Kg peso corporal

-2-5 años de edad: 1,5 g aminoácidos/ kg peso corporal= 15 ml / Kg peso corporal

-6-14 años de edad: 1,0 g aminoácidos/ kg peso corporal= 10 ml/ Kg peso corporal

La solución debe ser administrada tanto tiempo como se requiera la nutrición parenteral.

Cuando se utiliza en recién nacidos y niños menores de 2 años de edad, la solución (en las bolsas y los conjuntos de administración) debe protegerse de la exposición a la luz hasta que finalice la administración.

Aminoácidos (10% p/v) Inyección (Solución de Aminoácidos Pediátricos) se administra siempre y cuando se requiera nutrición parenteral.

Forma de administración

Aminoácidos (10% p/v) Inyección (Solución de Aminoácidos Pediátricos) debe ser administrado mediante perfusión intravenosa continua a través de una vena central.

Vía de administración:

Intravenosa

Interacciones:
No se conocen

Reacciones adversas:
Como con todas las soluciones para perfusión hipertónicas, puede aparecer tromboflebitis si se utilizan venas periféricas.

Reacciones adversas que, aunque no están específicamente relacionadas con el producto, sin embargo, se pueden producir en general en nutrición parenteral, especialmente en el inicio de la nutrición parenteral.

Poco comunes (< 1:100, ≥ 1:1000 de pacientes tratados):

Alteraciones gastrointestinales: Náuseas, vómitos

Alteraciones generales: cefalea, escalofríos, fiebre

Condición de Venta: Con fórmula facultativa

Adicionalmente, la(s) concentración(es) de principio activo y forma farmacéutica fue(ron) incluida(as) en Norma Farmacológica: 21.4.2.3.N20

3.1.13.5 OXALIPLATINO 5 MG/ML

Expediente : 20203145

Radicado : 20211100472

Fecha : 24/05/2021

Interesado : AUROBINDO PHARMA COLOMBIA S.A.S./ Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Solicitud: El Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre la información farmacológica para el principio activo Oxaliplatino en forma farmacéutica Solución concentrada para infusión; por cuanto, no se evidencian conceptos de aprobación en las actas de las Salas Especializadas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora indica que, la presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo OXALIPLATINO en las siguientes concentraciones y forma farmacéutica:

Concentración:

5 mg/mL

50 mg/Vial (10 mL)

100 mg/Vial (20 mL)

Forma farmacéutica:
Solución inyectable

INDICACIONES:

Oxaliplatino en combinación con 5-fluorouracilo (5-FU) y ácido folínico (FA) está indicado en:

- Tratamiento adyuvante del cáncer de colon en estadio III (estadio C de Dukes) después de la resección completa del tumor primario.
- Tratamiento de cáncer colorrectal metastásico.

CONTRAINDICACIONES:

El oxaliplatino está contraindicado en pacientes:

- Antecedentes conocidos de hipersensibilidad al principio activo,
- Mujeres que estén amamantando,
- Presentar insuficiencia de la médula ósea antes del primer ciclo de tratamiento (neutrófilos $<2 \times 10^9 /L$ y/o plaquetas $<100 \times 10^9 /L$),
- Presentando neuropatía sensorial periférica con malestar funcional antes del primer ciclo de tratamiento,
- Con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min)

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Insuficiencia renal

Se debe controlar cuidadosamente a los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada y se debe ajustar la dosis según la toxicidad.

Reacciones hipersensibles

Se debe garantizar una vigilancia especial en pacientes con antecedentes de manifestaciones alérgicas a otros productos que contienen platino. Si se producen síntomas anafilácticos, interrumpa inmediatamente la perfusión e inicie el tratamiento sintomático adecuado. La readministración de oxaliplatino en estos pacientes está contraindicada. Se han informado reacciones cruzadas, a veces fatales, con todos los productos que contienen platino.

En caso de extravasación, se debe suspender inmediatamente la perfusión y realizar el tratamiento sintomático local habitual.

Síntomas neurológicos

La toxicidad neurológica del oxaliplatino debe ser objeto de un control especial, especialmente en caso de asociación con medicamentos que presenten una toxicidad neurológica particular. Se debe realizar un examen neurológico antes de cada administración y periódicamente después.

En pacientes que experimentaron disestesia faringolaríngea aguda, durante o en las horas siguientes a una perfusión de dos horas, la administración posterior de oxaliplatino se llevará a cabo durante un período de seis horas.

Neuropatía periférica

Si se presentan síntomas neurológicos (parestesias, disestesias), se debe realizar el ajuste recomendado de la dosis de oxaliplatino de acuerdo con la duración y gravedad de estos síntomas:

- en caso de que los síntomas duren más de 7 días y sean molestos, la dosis de oxaliplatino para el siguiente ciclo deberá reducirse de 85 a 65 mg/m² (tratamiento metastásico) o a 75 mg/m² (tratamiento adyuvante),
- si las parestesias sin molestias funcionales persisten hasta el siguiente ciclo, la dosis de oxaliplatino debe reducirse de 85 a 65 mg/m² (tratamiento metastásico) o a 75 mg/m² (tratamiento adyuvante),
- si las parestesias con malestar funcional persisten hasta el siguiente ciclo, se debe interrumpir el tratamiento con oxaliplatino,
- cuando se observe una mejoría de los síntomas tras la interrupción del tratamiento con oxaliplatino, se podrá considerar su reanudación.

Se debe informar a los pacientes de la posibilidad de persistencia de los síntomas de neuropatías sensoriales periféricas una vez finalizado el tratamiento. Es probable que las parestesias localizadas moderadas, o parestesias que pueden interferir con las actividades funcionales, persistan durante más de 3 años después de suspender el tratamiento adyuvante.

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR)

Se han notificado casos de síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (o síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES)) en pacientes tratados con oxaliplatino en combinación con quimioterapia. La SLPR es rara, reversible y se caracteriza por un curso neurológico rápido, que puede incluir convulsiones, hipertensión, dolor de cabeza, confusión, ceguera y otras alteraciones visuales o neurológicas. Las imágenes cerebrales, preferiblemente la resonancia magnética (MRI), confirman el diagnóstico de SLPR.

Náuseas, vómitos, diarrea, deshidratación y daño hematológico.

La toxicidad digestiva del oxaliplatino, como náuseas y vómitos, justifica un tratamiento antiemético profiláctico y/o curativo.

La deshidratación, el íleo paralítico, la obstrucción intestinal, la hipopotasemia, la acidosis metabólica y la función renal alterada pueden ser causados por diarrea intensa y/o vómitos, particularmente cuando el oxaliplatino se combina con 5-fluorouracilo (5-FU).

Se han notificado casos de isquemia intestinal, incluidos casos mortales, con el tratamiento con oxaliplatino. En caso de isquemia intestinal, se debe interrumpir el tratamiento con oxaliplatino e iniciar las medidas adecuadas.

En caso de toxicidad hematológica (neutrófilos $< 1,5 \times 10^9 /L$ o plaquetas $< 50 \times 10^9 /L$), retrasar la administración del siguiente ciclo hasta que vuelvan a valores aceptables. Se debe realizar un hemograma completo antes de iniciar el tratamiento con oxaliplatino así como antes de cada nuevo ciclo.

Los efectos mielosupresores pueden sumarse a los de la quimioterapia concomitante.

Los pacientes con mielosupresión grave tienen un gran riesgo de desarrollar complicaciones infecciosas. Se han notificado sepsis, neutropenia séptica y shock séptico (incluidos casos mortales) en pacientes tratados con oxaliplatino. Si se produce cualquiera de estos acontecimientos, se debe suspender el tratamiento con oxaliplatino.

Los pacientes deben ser informados del riesgo de diarrea/vómitos, mucositis/estomatitis y neutropenia después de la administración de oxaliplatino y 5-fluorouracilo (5-FU), y deben poder ponerse en contacto urgentemente con su médico tratante para beneficiarse del apoyo adecuado. Si la mucositis/estomatitis ocurre con o sin neutropenia, la siguiente administración se pospondrá hasta que la mucositis/estomatitis se haya recuperado a un grado menor o igual a 1 y/o un recuento de neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^9 /L$.

Al estar el oxaliplatino asociado con 5-fluorouracilo (5-FU) (con o sin ácido folínico (AG)), las toxicidades específicas del 5-fluorouracilo (5-FU) deben estar sujetas a las modificaciones de dosis generalmente recomendadas para este producto.

La aparición de diarrea de grado 4, neutropenia de grado 3 o 4 (neutrófilos $< 1 \times 10^9 /L$), neutropenia febril (fiebre de origen desconocido sin infección clínica o microbiológicamente documentada, con un recuento de neutrófilos $< 1,0 \times 10^9 /L$, una temperatura aislada $> 38,3^\circ C$ o temperatura $\geq 38^\circ C$ persistente durante más de una hora) o trombocitopenia grado 3 o 4 (plaquetas $< 50 \times 10^9 /L$) requerirá, además de ajustar la dosis de 5-fluorouracilo (5-FU), reduciendo la dosis de oxaliplatino de 85 a 65 mg/m^2 (tratamiento metastásico) o a 75 mg/m^2 (tratamiento adyuvante).

Desórdenes respiratorios

Si aparecen síntomas respiratorios inexplicables, como tos no productiva, disnea, crepitantes o infiltrados pulmonares radiológicos, se debe interrumpir el tratamiento con oxaliplatino hasta que la exploración pulmonar haya descartado neumonitis intersticial.

Trastornos hematológicos

El síndrome urémico hemolítico (SHU) es un efecto secundario potencialmente mortal (frecuencia desconocida). El oxaliplatino debe suspenderse ante los primeros signos que sugieran anemia hemolítica microangiopática, como una rápida disminución de la hemoglobina con trombocitopenia concomitante, un aumento de la bilirrubina sérica, la creatinina sérica, el nitrógeno ureico en sangre o la LDH. La insuficiencia renal puede no ser reversible al suspender el tratamiento y se requiere diálisis.

Se han notificado casos de coagulación intravascular diseminada (CID), incluidos casos mortales, con el tratamiento con oxaliplatino. En caso de CID, se debe interrumpir el

tratamiento con oxaliplatino y administrar el tratamiento adecuado. Pacientes con condiciones que predisponen a la CID, como infección, sepsis, etc. debe estar sujeto a un seguimiento especial.

Prolongación del intervalo QT

La prolongación del intervalo QT puede provocar un mayor riesgo de arritmias ventriculares, incluidas torsades de pointes, que pueden ser mortales. El intervalo QT debe controlarse estrecha y periódicamente antes y después de la administración de oxaliplatino. Los pacientes con antecedentes o predisposición a la prolongación del intervalo QT, aquellos que toman medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT y aquellos con alteraciones electrolíticas como hipopotasemia, hipocalcemia o hipomagnesemia, deben estar sujetos a vigilancia especial.

Rabdomiólisis

Se han notificado casos de rabdomiólisis en pacientes tratados con oxaliplatino, incluidos casos mortales. Se debe suspender el tratamiento con oxaliplatino si se produce dolor o hinchazón muscular, asociado con debilidad, fiebre u orina oscura. Se deben tomar las medidas adecuadas si se confirma el diagnóstico de rabdomiólisis. Se recomienda una vigilancia especial si se administran concomitantemente con oxaliplatino medicamentos que puedan estar asociados con la aparición de rabdomiólisis.

Úlcera gastrointestinal / Hemorragia y perforación de úlcera gastrointestinal

El tratamiento con oxaliplatino puede provocar ulceración gastrointestinal y posibles complicaciones como sangrado y perforación de la úlcera gastrointestinal, que pueden ser mortales. En caso de úlcera gastrointestinal, se debe interrumpir el tratamiento con oxaliplatino y tomar las medidas adecuadas.

Efectos inmunosupresores/mayor susceptibilidad a las infecciones

La administración de vacunas vivas o atenuadas a pacientes inmunocomprometidos por agentes quimioterapéuticos puede provocar infecciones graves o mortales. Se debe evitar la vacunación con una vacuna viva en pacientes que reciben oxaliplatino. Se pueden administrar vacunas muertas o inactivadas; sin embargo, la respuesta a estas vacunas puede verse disminuida.

Trastornos hepáticos

En caso de resultados anormales en las pruebas de función hepática o hipertensión portal que claramente no sean el resultado de metástasis hepáticas, se debe considerar la posibilidad de casos muy raros de trastornos vasculares hepáticos inducidos por el producto.

Otras advertencias

Puede producirse hemorragia peritoneal cuando el oxaliplatino se administra por vía intraperitoneal (vía de administración no indicada en la etiqueta).

Fertilidad, Embarazo y lactancia

Anticoncepción en hombres y mujeres en edad fértil

Debido a los posibles efectos genotóxicos del oxaliplatino, se deben tomar medidas anticonceptivas adecuadas durante y después de la interrupción del tratamiento.

Dado el largo tiempo de eliminación del producto, se recomienda, como medida de precaución, continuar con la anticoncepción durante 15 meses después de suspender el tratamiento en mujeres en edad fértil y durante 12 meses después de suspender el tratamiento en hombres.

Embarazo

Hasta la fecha, la información disponible sobre la seguridad del oxaliplatino en mujeres embarazadas es limitada. Se ha observado toxicidad reproductiva en estudios con animales. Por lo tanto, la administración de oxaliplatino sólo debe considerarse después de haber informado específicamente a la paciente del riesgo para el feto y con su consentimiento.

Lactancia

No se ha estudiado el paso a la leche materna. La lactancia materna está contraindicada durante el tratamiento con oxaliplatino.

Fertilidad en hombres y mujeres.

El oxaliplatino puede causar infertilidad. Se debe aconsejar a los hombres sobre la conservación del espermatozoides antes del tratamiento, ya que el oxaliplatino puede causar infertilidad que puede ser irreversible.

Después del tratamiento con oxaliplatino, se recomienda a las pacientes que planean un embarazo que busquen asesoramiento genético.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han estudiado los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, el tratamiento con oxaliplatino, que produce un mayor riesgo de mareos, náuseas y vómitos, y otros síntomas neurológicos que afectan la marcha y el equilibrio, puede tener una influencia menor o moderada sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas. Los trastornos visuales, incluida la pérdida transitoria de la visión (reversible al suspender el tratamiento), pueden afectar la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Por tanto, se debe advertir a los pacientes sobre estos posibles efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

VIA DE ADMINISTRACIÓN:

Intravenosa

DOSIFICACIÓN Y GRUPO ETARIO:

Posología y forma de administración.

La preparación de soluciones citotóxicas inyectables debe ser realizada por personal especializado y capacitado, con conocimiento de los medicamentos utilizados, en

condiciones que aseguren la integridad del medicamento, la protección del medio ambiente y en particular la protección del personal que las manipula. de acuerdo con la conducta hospitalaria. Requiere una sala de preparación reservada para este uso. Está prohibido fumar, comer o beber en esta sala.

Dosis

RESERVADO PARA ADULTOS

La dosis recomendada de oxaliplatino como tratamiento adyuvante es de 85 mg/m² por vía intravenosa repetida cada dos semanas durante 12 ciclos (6 meses).

La dosis recomendada de oxaliplatino en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico es de 85 mg/m² por vía intravenosa repetida cada dos semanas hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La dosis se ajustará según la tolerancia.

La administración de oxaliplatino siempre debe preceder a la de fluoropirimidinas, es decir, 5-fluorouracilo (5-FU).

El oxaliplatino se administra como infusión intravenosa durante 2 a 6 horas en 250 a 500 ml de una solución de glucosa al 5% (50 mg/ml) para obtener una concentración entre 0,2 mg/ml y 0,7 mg/ml; 0,7 mg/ml corresponde a la concentración más alta observada en la práctica clínica para una dosis de 85 mg/m² de oxaliplatino.

El oxaliplatino se administró con mayor frecuencia en combinación con 5-fluorouracilo (5-FU) mediante infusión continua. Para el tratamiento repetido cada 2 semanas se utilizó una pauta con 5-fluorouracilo (5-FU) en bolo e infusión continua.

Poblaciones espaciales

• Personas con insuficiencia renal:

Oxaliplatino no debe administrarse a personas con insuficiencia renal grave.

En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, la dosis recomendada de oxaliplatino es de 85 mg/m².

• Personas con insuficiencia hepática:

En un estudio de fase I que incluyó pacientes con diversos grados de insuficiencia hepática, la frecuencia y gravedad de los trastornos hepatobiliares parecieron estar relacionadas con la progresión de la enfermedad y las anomalías iniciales de la función hepática.

Durante el desarrollo clínico, no se realizó ningún ajuste de dosis en pacientes con anomalías de la función hepática.

• Sujetos mayores:

No se observó ningún empeoramiento de la toxicidad grave del oxaliplatino utilizado solo o en combinación con 5-fluorouracilo (5-FU) en sujetos mayores de 65 años. En consecuencia, no es necesario ajustar la dosis en los ancianos.

• **Pacientes pediátricos:**

No existe ninguna indicación que justifique el uso de oxaliplatino en niños. No se ha establecido la eficacia del oxaliplatino administrado solo en niños con tumores sólidos.

Modo de administración

El oxaliplatino se administra mediante infusión intravenosa.

La administración de oxaliplatino no requiere hiperhidratación.

El oxaliplatino diluido en 250 a 500 ml de solución de glucosa al 5% (50 mg/ml), para obtener una concentración mayor o igual a 0,2 mg/ml, debe infundirse de forma centralizada o por vía intravenosa durante un período de 2 a 6. horas y siempre antes de 5-fluorouracilo (5 FU).

En caso de extravasación, se debe suspender inmediatamente la administración.

INTERACCIONES:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En pacientes que recibieron una dosis única de 85 mg/m² de oxaliplatino, inmediatamente antes de la administración de 5-fluorouracilo (5-FU), no se observaron cambios en el nivel de exposición al 5-fluorouracilo (5-FU).

In vitro, no se observó ningún cambio significativo en la unión del oxaliplatino a las proteínas plasmáticas con los siguientes productos: eritromicina, salicilatos, granisetron, paclitaxel, valproato de sodio.

Se requiere precaución cuando el tratamiento con oxaliplatino se coadministra con otros fármacos que se sabe que prolongan el intervalo QT. Cuando se combina con dichos medicamentos, se debe controlar estrechamente el intervalo QT. Se requiere precaución cuando el tratamiento con oxaliplatino se administra de forma concomitante con otros medicamentos que puedan estar asociados con la aparición de rabdomiólisis.

Se debe evitar la vacunación con vacunas vivas o vivas atenuadas en pacientes que reciben oxaliplatino.

Se debe evitar la administración de medicamentos que causen nefrotoxicidad.

En pacientes que reciben anticoagulantes orales se debe incrementar la frecuencia de monitoreo.

REACCIONES ADVERSAS:

Resumen del perfil de tolerancia

Los eventos adversos más comunes cuando el oxaliplatino se combina con 5-fluorouracilo/ácido folínico (5-FU/FA) son gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos y mucositis), hematológicos (neutropenia, trombocitopenia) y neurológicos (periféricos agudos y de dosis acumulativa). neuropatía sensorial). En general, estos eventos adversos fueron más frecuentes y graves con oxaliplatino en combinación con 5-FU/FA que con 5-FU/FA solo.

Lista resumida de efectos adversos.

Las frecuencias presentadas en la siguiente tabla provienen de estudios clínicos sobre tratamiento metastásico y tratamiento adyuvante (que incluyeron 416 y 1108 pacientes respectivamente en el grupo de oxaliplatino + 5-FU/FA) y de la experiencia desde el lanzamiento al mercado.

Las frecuencias mencionadas en la tabla se han definido utilizando los siguientes criterios: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muy raro ($< 1/10.000$) y frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Se proporciona más información después de la tabla.

Sistema de órganos de clase de frecuencia	Muy común	Frecuente	Extraño	Extraño
Infecciones e infestación	Infección	Rinitis, Infección del tracto respiratorio superior, Sepsis neutropénica	Sepsis+	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia, neutropenia, trombocitopenia, leucopenia, Linfopenia	Neutropenia febril		Trombocitopenia inmunoalérgica, Anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmunológico	Alergia/reacciones alérgicas++			
Trastornos del metabolismo y la nutrición*	Anorexia, hiperglucemia, hipopotasemia, Hipernatremia	Deshidratación, hipocalcemia	Acidosis metabólica	
Condiciones psiquiátricas		Depresión, Insomnio	Nerviosismo	
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica, Trastornos sensibles, Alteración del gusto, Dolor de cabeza	Mareo, Neuritis motora, síndrome meníngeo		disartria, Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR)

Sistema de órganos de clase de frecuencia	Muy común	Frecuente	Extraño	Extraño
Condiciones oculares		Conjuntivitis, Alteraciones visuales		Disminución transitoria de la agudeza visual, Trastornos del campo visual, Neuritis óptica, Pérdida temporal de la visión, reversible al suspender el tratamiento.
Trastornos del oído y del laberinto			Ototoxicidad	Sordera
Trastornos vasculares		hemorragias, Sofocos, vasomotores, Tromboflebitis profunda, Hipertensión		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.	disnea, Tos, Epistaxis	Hipo, Embolia pulmonar		Neumonía intersticial, a veces mortal, Fibrosis pulmonar**
Desórdenes gastrointestinales	Náuseas, Diarrea, vómitos, Estomatitis/Mucositis, Dolores abdominales, Constipación	Dispepsia, Reflujo gastroesofágico, Hemorragias gastrointestinales, rectorragia	Íleo, Obstrucción intestinal	Colitis que incluye diarrea por Clostridium difficile, Pancreatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.	Trastornos de la piel, Alopecia	Exfoliación de la piel (es decir, síndrome mano-pie), Erupción eritematosa, Erupción,		

Sistema de órganos de clase de frecuencia	Muy común	Frecuente	Extraño	Extraño
		hipersudoración, Trastornos de la caspa de la piel		
Trastornos musculoesqueléticos y sistémicos.	Dolor de espalda	Artralgia, Dolor de huesos		
Trastornos del riñón y del tracto urinario		hematuria, disuria, Micción frecuente y anormal		
Desordenes generales y condiciones administrativas del sitio	Cansado, Fiebre +++, Astenia, Dolor, Reacción en el lugar de la inyección++++			
Investigaciones	Elevación de las enzimas hepáticas. Elevación de la fosfatasa alcalina, Elevación de la bilirrubina, Elevación de LDH, Aumento de peso (tratamiento adyuvante)	Elevación de creatinina, Pérdida de peso (tratamiento metastásico)		
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones procesales.		Caída		

+ incluyendo casos con desenlace fatal

++ Reacciones alérgicas/alergia muy frecuentes que ocurren principalmente durante la infusión, a veces fatales (reacciones alérgicas frecuentes como erupción cutánea, especialmente urticaria, conjuntivitis, rinitis). Reacciones anafilácticas o anafilactoides comunes que incluyen broncoespasmo, angioedema, hipotensión, sensación de dolor en el pecho y shock anafiláctico). También se ha informado hipersensibilidad retardada con oxaliplatino y ocurre horas o días después de la infusión.

+++ Fiebres muy frecuentes, escalofríos, ya sea de origen infeccioso (con o sin neutropenia febril), o aislados de origen inmunológico.

**** Reacción en el lugar de la inyección que incluye dolor local, enrojecimiento, hinchazón y trombosis. La extravasación también puede causar dolor e inflamación locales, que pueden ser graves y provocar complicaciones, incluida necrosis, especialmente cuando el oxaliplatino se perfunde por vía venosa periférica.

Descripción de ciertos efectos secundarios.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático.

Incidencia por paciente (%), por grado

Oxaliplatino combinado con 5-FU/ácido folínico 85 mg/m ² cada 2 semanas	Tratamiento metastásico			Tratamiento adyuvante		
	Todos los rangos	Grado 3	Grado 4	Todos los rangos	Grado 3	Grado 4
Anemia	82.2	3	< 1	75,6	0,7	0.1
Neutropenia	71,4	28	14	78,9	28.8	12.3
Trombocitopenia	71,6	4	< 1	77,4	1.5	0,2
Neutropenia febril	5.0	3.6	1.4	0,7	0,7	0.0

Raro (> 1/10.000, < 1/1000)

Coagulación intravascular diseminada (CID), incluidos los casos mortales.

Experiencia desde marketing, de frecuencia indeterminada:

- Síndrome urémico hemolítico.
- Pancitopenia autoinmune.
- Pancitopenia
- Leucemia secundaria

Infecciones e infestaciones

Incidencia por paciente (%)

Oxaliplatino combinado con 5-FU/ácido folínico 85 mg/m ² cada 2 semanas	Tratamiento metastásico	Tratamiento adyuvante
	Todos los rangos	Todos los rangos
Sepsis (incluida la sepsis neutropénica)	1.5	1.7

Experiencia desde comercialización de frecuencia indeterminada:

Choque séptico, incluidos casos con desenlace fatal

Trastornos del sistema inmunológico

Incidencia de reacciones alérgicas por paciente (%), por grado

Oxaliplatino combinado con 5-FU/ácido folínico 85 mg/m ² cada 2 semanas	Tratamiento metastásico			Tratamiento adyuvante		
	Todos los rangos	Grado 3	Grado 4	Todos los rangos	Grado 3	Grado 4
Reacciones alérgicas / alergias	9.1	1	< 1	10.3	2.3	0,6

Trastorno del sistema nervioso

La toxicidad limitante del oxaliplatino es neurológica. Se trata esencialmente de una neuropatía sensorial periférica caracterizada por disestesias y/o parestesias de las extremidades acompañadas o no de calambres, a menudo desencadenados por el frío. Estos síntomas aparecen hasta en el 95% de los pacientes tratados. La duración de estos síntomas, generalmente regresivos entre ciclos de tratamiento, aumenta con su repetición.

La aparición de dolor y/o malestar funcional requiere, dependiendo de la duración de los síntomas, ajustar la dosis o incluso suspender el tratamiento.

Este malestar funcional, que incluye dificultades a la hora de realizar gestos específicos, es una posible consecuencia del deterioro sensorial. El riesgo de aparición de síntomas persistentes para una dosis acumulada de 850 mg/m² (es decir, 10 ciclos) es aproximadamente del 10 % y del 20 % para una dosis acumulativa de 1020 mg/m² (es decir, 12 ciclos). En la mayoría de los casos, los signos y síntomas neurológicos mejoran o desaparecen por completo cuando se suspende el tratamiento. En el tratamiento adyuvante del cáncer de colon, 6 meses después de suspender el tratamiento, el 87% de los pacientes no presentan más síntomas o solo presentan síntomas moderados. Después de más de 3 años de seguimiento, aproximadamente el 3% de los pacientes presentan parestesias localizadas persistentes de intensidad moderada (2,3%) o parestesias que pueden interferir con las actividades funcionales (0,5%).

Se han notificado manifestaciones neurosensoriales agudas. Comienzan a las pocas horas de la administración y a menudo ocurren durante la exposición al frío. Suelen caracterizarse por parestesias, disestesias o hipoestesias transitorias. El síndrome de disestesia faringolaríngea aguda ocurre en 1% - 2% de los pacientes y se caracteriza por sensaciones subjetivas de disfagia o disnea/sensación de asfixia sin signos objetivos de dificultad respiratoria (sin cianosis o hipoxia) o laringoespasmos o broncoespasmos (sin estridor ni silbidos). Aunque en estas situaciones se han administrado antihistamínicos y broncodilatadores, esta sintomatología es rápidamente reversible, incluso en ausencia de cualquier tratamiento. Ampliar la duración de la perfusión en ciclos posteriores ayuda a reducir la incidencia de este síndrome.

Ocasionalmente se pueden haber observado otros síntomas: contractura de la mandíbula, espasmos musculares, contracciones musculares involuntarias, mioclonías, trastorno de coordinación, marcha anormal, ataxia, trastorno del equilibrio, constricción de la garganta o del pecho, opresión, malestar, dolor. Además, el daño de los nervios craneales puede

estar asociado con los efectos anteriores u ocurrir de forma aislada, como: ptosis del párpado, diplopía, afonía, disfonía, ronquera a veces descrita como parálisis de las cuerdas vocales, disestesia lingual o disartria a veces descrita como afasia. neuralgia del trigémino, dolor facial, dolor ocular, disminución de la agudeza visual, trastornos del campo visual.

Durante el tratamiento con oxaliplatino se han notificado otros síntomas neurológicos como disartria, desaparición de reflejos tendinosos profundos y signo de Lhermitte. Se han notificado casos aislados de neuritis óptica.

Experiencia desde marketing, de frecuencia indeterminada:

- Convulsión.
 - Ictus isquémico o hemorrágico
- Problemas del corazón

Experiencia desde marketing, de frecuencia indeterminada:

Prolongación del intervalo QT, que puede provocar arritmia ventricular, incluidas torsades de pointes, que pueden ser mortales.

Síndrome coronario agudo, incluido infarto de miocardio, arteriospasma coronario y angina de pecho en pacientes tratados con oxaliplatino en combinación con 5-FU y bevacizumab.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.

Experiencia desde marketing, de frecuencia indeterminada:

- Laringoespasmo
- Neumonía y bronconeumonía, incluidos los casos mortales.

Desórdenes gastrointestinales

Incidencia por paciente (%), por grado

Oxaliplatino combinado con 5-FU/ácido folínico 85 mg/m ² cada 2 semanas	Tratamiento metastásico			Tratamiento adyuvante		
	Todos los rangos	Grado 3	Grado 4	Todos los rangos	Grado 3	Grado 4
Náuseas	69,9	8	< 1	73,7	4.8	0.3
Diarrea	60,8	9	2	56.3	8.3	2.5
Vómitos	49.0	6	1	47.2	5.3	0,5
Mucositis/estomatitis	39,9	4	< 1	42.1	2.8	0.1

Está indicado el tratamiento preventivo y/o curativo con agentes antieméticos potentes.

La deshidratación, el íleo paralítico, la obstrucción intestinal, la hipopotasemia, la acidosis metabólica y la función renal alterada pueden ser causados por diarrea y/o vómitos graves, especialmente cuando oxaliplatino se combina con 5-fluorouracilo (5-FU).

Experiencia desde marketing, de frecuencia indeterminada:

- Isquemia intestinal, incluidos los casos mortales.

- Úlcera gastrointestinal y perforación de úlcera gastrointestinal, que pueden ser mortales.
- Esofagitis.

Trastornos hepatobiliares

Muy frecuentes (> 1/10):

Aumento de las enzimas hepáticas, aumento de la bilirrubina en sangre.

Muy raro (< 1/10.000):

Síndrome de obstrucción hepática sinusoidal, también conocido como enfermedad venooclusiva hepática, o anomalías histológicas relacionadas con este tipo de síndrome, incluyendo peliosis hepática, hiperplasia regenerativa nodular, fibrosis perisinusoidal. Las manifestaciones clínicas pueden provocar hipertensión portal y/o aumento de las transaminasas.

Frecuencia indeterminada:

Hiperplasia nodular focal.

Trastornos de los músculos y del tejido conectivo

Experiencia desde marketing, de frecuencia indeterminada:

Rabdomiólisis, incluidos los casos mortales.

Trastornos del riñón y del tracto urinario

Muy raro (< 1/10.000):

Necrosis tubular aguda, nefritis intersticial aguda e insuficiencia renal aguda.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.

Experiencia desde marketing, de frecuencia indeterminada:

Vasculitis por hipersensibilidad.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Permite un seguimiento continuo de la relación beneficio/riesgo del fármaco.

Sobredosis

Síntomas

No se conoce ningún antídoto contra el oxaliplatino.

En caso de sobredosis, se puede esperar una exacerbación de los efectos adversos.

Soportado

Se debe instaurar un seguimiento hematológico, así como un tratamiento sintomático de otras toxicidades.

CONDICIÓN DE VENTA: Con fórmula facultativa

NORMA FARMACOLÓGICA: 6.0.0.0.N10

Por último, se requiere al interesado en sentido de ajustar el inserto al presente concepto.

3.1.13.6 PENCICLOVIR

Expediente : 20205701
Radicado : 20211129903
Fecha : 02/07/2021
Interesado : PHARMA LASER LTDA./ Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional

Composición: Cada tubo colapsible por 5g contiene 1% de penciclovir

Forma farmacéutica: Crema

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional, solicita al Grupo de Apoyo a Salas Especializadas de La Comisión Revisora, la revisión del inserto en cuanto a la información farmacológica y de seguridad del producto PENCIVIRAL® CREMA1% presentado con radicado 20211129903 de 02/07/2021. Que una vez revisada la documentación se considera necesario solicitar a la sala especializada de medicamentos de la comisión revisora, conceptuar y unificar sobre la información farmacológica (indicaciones, contraindicaciones, precauciones y advertencias, vía de administración, posología, condición de venta y otras) para el producto PENCIVIRAL® CREMA1% con radicado 20211129903 de 02/07/2021, teniendo en cuenta que, una vez revisada la base de datos, el último concepto fue emitido en 1997 y no se encuentra concepto en actas para la información de dosificación. Lo anterior para dar continuidad al estudio de la solicitud de registro sanitario.

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo PENCICLOVIR, en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

CONCENTRACIÓN: Cada tubo colapsible por 5g contiene 1% de penciclovir

FORMA FARMACÉUTICA: Crema

INDICACIONES:

Herpes labial

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad conocida al penciclovir u otros constituyentes de la formulación, por ejemplo, propilenglicol.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

La crema solo debe usarse en las aftas en los labios y alrededor de la boca. No se recomienda su aplicación en las membranas mucosas (por ejemplo, en los ojos, la boca, la nariz o en los genitales).

Se debe tener especial cuidado para evitar la aplicación en o cerca de los ojos.

Los pacientes con aftas particularmente severas deben ser alentados a buscar consejo médico.

Se debe aconsejar a los pacientes evitar la transmisión del virus, especialmente cuando hay lesiones activas presentes.

La crema contiene alcohol cetostearílico, que puede causar reacciones locales en la piel (por ejemplo, dermatitis de contacto). También contiene propilenglicol, que puede causar irritación en la piel.

Las lesiones que no mejoran o que empeoran con la terapia deben ser evaluadas para detectar una infección bacteriana secundaria.

El efecto de PENCICLOVIR no ha sido establecido en pacientes inmunocomprometidos.

EMBARAZO

Absorción sistémica de penciclovir tras la administración tópica ha demostrado ser mínima. Ya que la seguridad de penciclovir en embarazadas no se ha establecido, evaluar riesgo/beneficio.

LACTANCIA

Es poco probable que exista algún efecto adverso cuando se utiliza durante la lactancia, ya que la absorción sistémica de penciclovir tras la administración tópica ha demostrado ser mínima. No hay información respecto a la excreción de penciclovir en la leche humana.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Tópica

DOSIFICACIÓN Y GRUPO ETARIO:

Posología y método de administración

Adultos (incluyendo personas mayores) y niños mayores de 12 años: Penciclovir crema 1% debe aplicarse aproximadamente cada dos horas (excepto durante el sueño). El tratamiento debe continuar durante 4 días. Si la condición empeora o no mejora después de 4 días de tratamiento, consulte a un médico. El tratamiento debe iniciarse lo antes posible después del primer signo de infección.

Población pediátrica Niños (menores de 12 años): No se ha establecido la seguridad y eficacia de Penciclovir crema 1% en niños menores de 12 años. No hay datos disponibles

Modo de empleo

Use este medicamento al primer signo de infección (como hormigueo, dolor, enrojecimiento o llagas). Antes y después de aplicar el medicamento lávese las manos con agua y jabón. Limpie y seque las áreas afectadas antes de aplicarlo. Aplique una capa fina de la crema de penciclovir cubriendo completamente el área de la llaga o el área con hormigueo/picazón/enrojecimiento/hinchazón, y talle suavemente.

Aplique solamente en la piel. No aplique este medicamento en o cerca de los ojos, ya que puede causar irritación. Si el medicamento entra en contacto con sus ojos, enjuáguelos con abundante agua. No aplique este medicamento dentro de la boca o la nariz. La dosificación dependerá de su afección médica y su respuesta al tratamiento. No use este medicamento con más frecuencia o por más tiempo que lo recetado.

Para beneficiarse al máximo de este medicamento, úselo regularmente. Este medicamento es más efectivo cuando la cantidad del fármaco que se absorbe por su piel se mantiene constante. Por lo tanto, use este medicamento a intervalos igualmente espaciados. Para recordar más fácilmente, úselo a la misma hora cada día.

Las llagas bucales (herpes) pueden propagarse fácilmente. La crema de penciclovir no previene el contagio del herpes. Evite el contacto físico cercano con otras personas (por ejemplo, besos) durante un brote, hasta que las llagas hayan sanado por completo. También evite tocar la llaga y lávese las manos si la toca. Notifique a su médico si una vez terminado el tratamiento su afección persiste o empeora.

INTERACCIONES:

La experiencia en ensayos clínicos no ha identificado ninguna interacción resultante de la administración concomitante de medicamentos tópicos o sistémicos con la crema para el herpes labial PENCICLOVIR.

REACCIONES ADVERSAS:

Penciclovir crema ha sido bien tolerada en estudios en humanos. La experiencia en ensayos clínicos ha demostrado que no hubo diferencias entre la crema para el herpes labial de Penciclovir y el placebo en la tasa o tipo de *reacciones* adversas reportadas. Los eventos más comunes son eventos adversos en el sitio de aplicación.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran a continuación por clase de sistema de órganos y frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy comunes ($\geq 1/10$); comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco comunes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy raras ($< 1/10,000$); desconocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos indeseables se presentan en orden de gravedad decreciente.

Desórdenes generales en el sitio de administración:
Común

Reacción en el sitio de aplicación
(incluyendo sensación de ardor, dolor en la piel, hipoestesia)

En dos estudios, en los que participaron 108 sujetos sanos, se evaluó la tolerancia dérmica de la crema de penciclovir al 5% (una concentración 5 veces mayor que la formulación comercial) en comparación con el vehículo, utilizando la metodología de pruebas de parche ocluidas repetidas. La crema de penciclovir al 5% indujo eritema leve en aproximadamente la mitad de los sujetos expuestos, con un perfil de irritación similar al

del vehículo en términos de gravedad y proporción de sujetos con una respuesta. No se observó evidencia de sensibilización.

Experiencia post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso post-aprobación de PENCICLOVIR. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento. Los siguientes eventos han sido identificados a partir del uso post-comercialización mundial de PENCICLOVIR en el tratamiento del herpes labial recurrente (herpes labial) en adultos.

La vigilancia post-comercialización ha revelado los siguientes eventos adversos (todas las reacciones fueron localizadas o generalizadas).

Trastornos del sistema inmune: Hipersensibilidad, urticaria

Frecuencia desconocida

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: Dermatitis alérgica (incluyendo sarpullido, prurito, ampollas o edema).

Frecuencia no conocida

Estos eventos se han incluido debido a una combinación de su gravedad, frecuencia de reporte o posible conexión causal con PENCICLOVIR. Se han identificado los siguientes:

- Generales: Dolor de cabeza, edema oral/faríngeo, parosmia.
- Piel: Empeoramiento de la condición, disminución de la respuesta terapéutica, edema local, dolor, parestesia y decoloración de la piel.

Sobredosis

No se esperarían efectos adversos incluso si se ingirieran por vía oral todos los contenidos de un envase de la crema para el herpes labial de Penciclovir, este medicamento se absorbe mal tras la administración oral. Sin embargo, podría ocurrir algo de irritación en la boca. No es necesario ningún tratamiento específico si ocurre una ingestión oral accidental.

CONDICION DE VENTA:

Medicamento de venta libre

NORMA FARMACOLÓGICA: 13.1.7.0.N10

Finalmente, el interesado deberá ajustar el Inserto a lo indicado en el presente concepto.

3.1.13.7 FINASTERIDA

Expediente : 20210840
Radicado : 20211183476
Fecha : 10/09/2021

Interesado : ALKEM LABORATORIES LIMITED / Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Importados

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 1 mg de finasterida

Cada cápsula blanda contiene 1 mg de finasterida

Forma farmacéutica: Tableta, Cápsula blanda

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química Importados solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre el inserto e información farmacológica: indicaciones, contraindicaciones, precauciones, advertencias, vía de administración, posología y condición de venta relacionadas para el producto en mención, teniendo en cuenta la documentación allegada por el interesado mediante Radicado No. 20211183476 del 10/09/2021, y, que no se encuentra información aprobada en actas.

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo FINASTERIDA, en las siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración:

Cada tableta contiene 1.0 mg de finasterida

Cada cápsula de gelatina blanda contiene 1.0 mg de finasterida

Forma farmacéutica: Tableta, Cápsula blanda

Indicaciones:

Tratamiento de hombres de 18 a 41 años de edad para el tratamiento de las primeras fases de alopecia androgénica para estabilizar el proceso de la misma. No ha sido establecida la eficacia en la alopecia bitemporal ni en el estado final de la caída del cabello.

FINASTERIDA no está indicada en mujeres, niños ni adolescentes.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos, a cualquiera de los excipientes.

FINASTERIDA no está indicada en mujeres, niños ni adolescentes.

Monitorear estrechamente los efectos del medicamento relacionados con el aumento de la incidencia de cáncer de próstata de alto grado.

Riesgo de presentar episodios depresivos.

Riesgo de cursar con trastornos sexuales, entre los cuales puede presentar disminución de la libido, disfunción eréctil y trastornos de la eyaculación.

Los hombres que estén tomando FINASTERIDA 5 mg o cualquier otro inhibidor de la 5 α -reductasa para hiperplasia prostática benigna u otra condición no deben tomar FINASTERIDA 1 mg.

Precauciones y advertencias:

Exposición a Mujeres — Riesgo para el Feto Masculino

FINASTERIDA no está indicado para su uso en mujeres. Las mujeres no deben manipular tabletas y/o cápsulas trituradas o rotas cuando estén embarazadas o puedan estarlo debido a la posibilidad de absorción de FINASTERIDA y el consiguiente riesgo potencial para un feto masculino.

Efectos sobre el antígeno específico de la próstata (PSA)

En estudios clínicos con FINASTERIDA en hombres de 18 a 41 años de edad, el valor medio del antígeno específico de la próstata (PSA) en suero disminuyó de 0.7 ng/ml en el inicio a 0.5 ng/ml en el mes 12. Se debe considerar duplicar el nivel de PSA en hombres que toman FINASTERIDA antes de evaluar este resultado de prueba.

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de la FINASTERIDA.

Cáncer de mama

Se ha reportado cáncer de mama en hombres que toman FINASTERIDA 1 mg durante el período posterior a la comercialización. Los médicos deben instruir a sus pacientes para que informen rápidamente cualquier cambio en su tejido mamario, como bultos, dolor, ginecomastia o secreción por el pezón.

Alteraciones del estado de ánimo y depresión

Se han reportado alteraciones del estado de ánimo y depresión, incluyendo estado de ánimo deprimido, depresión y, menos frecuentemente, ideas suicidas en pacientes tratados con FINASTERIDA 1 mg. Los pacientes deben ser monitoreados por síntomas psiquiátricos y si estos ocurren, el tratamiento con FINASTERIDA debe ser discontinuado y se debe aconsejar al paciente que busque atención médica.

Intolerancia a la lactosa

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia total de lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento. Población pediátrica La FINASTERIDA no debe ser utilizada en niños. No hay datos que demuestren la eficacia o seguridad de la FINASTERIDA en niños menores de 18 años.

Embarazo

Está contraindicado para su uso en mujeres que estén o puedan quedar embarazadas. FINASTERIDA es un inhibidor de la 5 α -reductasa de Tipo II que evita la conversión de testosterona a 5 α -dihidrotestosterona (DHT), una hormona necesaria para el desarrollo normal de los genitales masculinos. En estudios en animales, la FINASTERIDA causó un desarrollo anormal de los genitales externos en fetos masculinos. Si este medicamento se usa durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras toma este medicamento, se debe informar a la paciente del peligro potencial para el feto masculino. El desarrollo genital masculino anormal es una consecuencia esperada cuando se inhibe la conversión de testosterona a 5 α -dihidrotestosterona (DHT) con inhibidores de la 5 α -

reductasa. Estos resultados son similares a los reportados en bebés varones con deficiencia genética de la 5 α -reductasa.

Las mujeres podrían estar expuestas a la FINASTERIDA a través del contacto con tabletas trituradas o rotas o semen de una pareja masculina que esté tomando FINASTERIDA. Con respecto a la exposición a la FINASTERIDA a través de la piel, las tabletas de FINASTERIDA están recubiertas y evitarán el contacto con la piel durante el manejo normal si las tabletas no se han triturado o roto.

Las mujeres embarazadas o que puedan quedar embarazadas no deben manipular tabletas de FINASTERIDA trituradas o rotas debido a la posible exposición de un feto masculino. Si una mujer embarazada entra en contacto con tabletas de FINASTERIDE trituradas o rotas, el área de contacto debe lavarse inmediatamente con agua y jabón.

Con respecto a la exposición potencial a la FINASTERIDA a través del semen, se ha realizado un estudio en hombres que recibieron FINASTERIDA 1 mg/día que midió las concentraciones de FINASTERIDA en el semen. En un estudio de desarrollo embrionario-fetal, ratas preñadas recibieron FINASTERIDA durante el período de organogénesis principal (días de gestación 6 a 17). A dosis maternas de FINASTERIDA oral aproximadamente 1 a 684 veces la dosis humana recomendada (DHR) de 1 mg/día (basado en AUC a dosis animales de 0.1 a 100 mg/kg/día) hubo un aumento dependiente de la dosis en hipospadias que ocurrió en un 3.6 a 100% de la descendencia masculina. Se estimaron múltiplos de exposición usando datos de ratas no preñadas. Los días 16 a 17 de gestación son un período crítico en las ratas fetales masculinas para la diferenciación de los genitales externos. A dosis maternas orales aproximadamente 0.2 veces la DHR (basado en AUC a dosis animal de 0.03 mg/kg/día), la descendencia masculina tuvo disminución de los pesos prostáticos y vesiculares seminales, retraso en la separación prepucial y desarrollo transitorio de pezones. La distancia anogenital disminuida ocurrió en la descendencia masculina de ratas preñadas que recibieron aproximadamente 0.02 veces la DHR (basado en AUC a dosis animal de 0.003 mg/kg/día). No se observaron anomalías en la descendencia femenina expuesta a cualquier dosis de FINASTERIDA in útero. No se observaron anomalías de desarrollo en la descendencia de hembras no tratadas apareadas con ratas macho tratadas con FINASTERIDA que recibieron aproximadamente 488 veces la DHR (basado en AUC a dosis animal de 80 mg/kg/día). Se observó una disminución ligeramente en la fertilidad en la descendencia masculina después de la administración de aproximadamente 20 veces la DHR (basado en AUC a dosis animal de 3 mg/kg/día) a ratas hembras durante la gestación tardía y la lactancia. No se observaron efectos en la fertilidad en la descendencia femenina en estas condiciones. No se observaron evidencias de malformaciones genitales externas masculinas u otras anomalías en los fetos de conejo expuestos a FINASTERIDA durante el período de organogénesis principal (días de gestación 6-18) a dosis maternas de hasta 100 mg/kg/día (los niveles de exposición a FINASTERIDA no se midieron en conejos). Sin embargo, este estudio puede no haber incluido el período crítico para los efectos de la FINASTERIDA en el desarrollo de los genitales externos masculinos en el conejo. Los efectos fetales de la exposición materna a la FINASTERIDA durante el período de desarrollo embrionario y fetal fueron evaluados en el mono rhesus (días de gestación 20-100), en una especie y período

de desarrollo más predictivo de efectos específicos en humanos que los estudios en ratas y conejos. La administración intravenosa de FINASTERIDA a monos preñadas a dosis tan altas como 800 ng/día (concentración máxima de sangre estimada de 1.86 ng/ml o aproximadamente 930 veces la exposición estimada más alta de mujeres embarazadas a FINASTERIDA de semen de hombres tomando 1 mg/día) no produjo anomalías en los fetos masculinos. En confirmación de la relevancia del modelo de rhesus para el desarrollo fetal humano, la administración oral de una dosis de FINASTERIDA (2 mg/kg/día o aproximadamente 120,000 veces los niveles sanguíneos estimados más altos de FINASTERIDA de semen de hombres tomando 1 mg/día) a monos preñadas resultó en anomalías genitales externas en fetos masculinos. No se observaron otras anomalías en los fetos masculinos y no se observaron anomalías relacionadas con la FINASTERIDA en los fetos femeninos en ninguna dosis.

Lactancia materna

No se sabe si la FINASTERIDA se excreta en la leche materna.

Fertilidad

No existen datos a largo plazo sobre la fertilidad en humanos, y no se han realizado estudios específicos en hombres subfértiles. Los pacientes masculinos que planeaban concebir un hijo fueron inicialmente excluidos de los ensayos clínicos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

El FINASTERIDA no tiene o tiene una influencia insignificante en la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología Solo para uso oral La tableta debe tragarse entera y no debe ser dividida ni triturada

Alopecia androgenética

La dosis recomendada es de 1 mg diario.

El FINASTERIDA puede tomarse con o sin alimentos. No hay evidencia de que un aumento en la dosis resulte en una mayor eficacia. La eficacia y la duración del tratamiento deben ser evaluadas continuamente por el médico tratante.

Generalmente, se requieren de tres a seis meses de tratamiento diario antes de que se pueda esperar evidencia de estabilización de la pérdida de cabello.

Se recomienda el uso continuo para mantener el beneficio.

Si se interrumpe el tratamiento, los efectos beneficiosos comienzan a revertirse a los seis meses y regresan a la línea base a los 9 a 12 meses.

No hay datos disponibles sobre el uso concomitante de FINASTERIDA y minoxidil tópico en la pérdida de cabello de patrón masculino.

Uso en insuficiencia renal

No se requiere ajuste en la dosis en pacientes con diversos grados de insuficiencia renal (aclaramientos de creatinina tan bajos como 9 ml/min), ya que los estudios farmacocinéticos no indicaron ningún cambio en la disposición de la FINASTERIDA.

Dosificación en insuficiencia hepática

No hay datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática.

Uso en ancianos

No se requiere ajuste de dosis en pacientes ancianos. Método de administración Las tabletas trituradas o rotas de "Finasterida" no deben ser manipuladas por mujeres cuando estén o puedan estar embarazadas debido a la posibilidad de absorción de FINASTERIDA y el posterior riesgo potencial para un feto masculino.

Vía de Administración:

Oral

Interacciones:

El finasterida se metaboliza principalmente a través del sistema del citocromo P450 3A4, pero no lo afecta. Aunque se estima que el riesgo de que el finasterida afecte la farmacocinética de otros medicamentos es pequeño, es probable que los inhibidores e inductores del citocromo P450 3A4 afecten la concentración plasmática de finasterida. Sin embargo, según los márgenes de seguridad establecidos, cualquier aumento debido al uso concomitante de dichos inhibidores es poco probable que sea clínicamente significativo.

Los estudios de interacción solo se han realizado en adultos.

Otras Terapias Concomitantes

Aunque no se realizaron estudios específicos de interacción, dosis de finasteride de 1 mg o más se utilizaron concomitantemente en estudios clínicos con acetaminofén, ácido acetilsalicílico, alfa-bloqueantes, analgésicos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), anticonvulsivantes, benzodiacepinas, beta bloqueantes, bloqueadores de los canales de calcio, nitratos cardíacos, diuréticos, antagonistas de H₂, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, inhibidores de la síntesis de prostaglandinas (también conocidos como AINEs) y antiinfecciosos de quinolona, sin evidencia de interacciones adversas clínicamente significativas.

Reacciones adversas:

Se han utilizado las siguientes terminologías para clasificar la ocurrencia de reacciones adversas:

Muy común ($\geq 1/10$);

Común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$);

Poco común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$);

Raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$);

Muy raro ($< 1/10,000$);

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

Tabla 1 Clasificación de Reacciones Adversas

MedDRA Clase de Reacción Adversa	Frecuencia
Órganos del Sistema	
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo erupción cutánea, prurito, urticaria y angioedema (hinchazón de labios, lengua, garganta y rostro) Desconocido
Desordenes del sistema nervioso	Disminución de la libido. depresión Poco común
Desordenes Cardiacos	Ansiedad, Ideas Suicida Desconocido
Trastornos hepato biliares	Palpitaciones Desconocido
Trastornos del sistema reproductor y de mama	Aumento de las enzimas hepáticas Desconocido
	disfunción eréctil, trastorno eyaculatorio Poco común
	(incluyendo disminución del volumen de eyaculado). 4.4.
	No se sabe: sensibilidad y agrandamiento Desconocido
	mamario, dolor testicular, hematospermia, infertilidad**. **Consultar la sección

Experiencia post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso posterior a la aprobación de Finasterida. Debido a que estas reacciones se reportan voluntariamente desde una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento:

Reacción de hipersensibilidad: reacciones de hipersensibilidad como erupción cutánea, prurito, urticaria y angioedema (incluyendo hinchazón de labios, lengua, garganta y rostro);

Sistema reproductor: disfunción sexual que continuó después de la discontinuación del tratamiento, incluyendo disfunción eréctil, trastornos del deseo sexual, trastornos eyaculatorios y trastornos del orgasmo; infertilidad masculina y/o mala calidad seminal (se ha informado normalización o mejoría de la calidad seminal después de la interrupción del finasterida); dolor testicular; hematospermia;

Neoplasias: cáncer de mama masculino;

Trastornos mamarios: sensibilidad y agrandamiento mamario;

Sistema nervioso/psiquiátrico: depresión, ideación y comportamiento suicida.

Condición de Venta: Con fórmula facultativa

Adicionalmente, la(s) concentración(es) de principio activo y forma farmacéutica fue(ron) incluida(as) en Norma Farmacológica: 13.1.16.0.N10

La Sala aclara que la Norma Farmacológica para Finasterida 1 mg es la 13.1.16.0.N10 y por ende, debe ser retirada de la Norma Farmacológica 9.2.1.0.N20.

Adicionalmente, la Sala aclara que la descripción del principio activo en las Normas Farmacológicas debe ser Finasterida.

3.1.13.8 FLUCONAZOL + SECNIDAZOL

Expediente : 20211973
Radicado : 20211194919 / 20241068821
Fecha : 24/09/2021
Interesado : COASPHARMA SAS / Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional

Composición: Cada tableta contiene fluconazol 75 mg + secnidazol 1.000 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar y unificar sobre la información farmacológica (indicaciones, contraindicaciones, precauciones y advertencias, vía de administración, posología, condición de venta y otras) para el producto fluconazol 75 mg + secnidazol 1000 mg tableta recubierta con Radicado 20211194919 de 24/09/2021, teniendo en cuenta que, una vez revisada la base de datos, no se encuentra un concepto unificado y en negrilla en actas para este principio activo, en la forma farmacéutica, concentración y vía de administración solicitadas. Lo anterior para dar continuidad al estudio de la solicitud de registro sanitario con visita en planta.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora indica que la presente unificación aplica para todos los productos con los principios activos FLUCONAZOL + SECNIDAZOL, en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

COMPOSICION: Fluconazol 75 mg + secnidazol 1.000 mg

FORMA FARMACÉUTICA:
Tableta recubierta

INDICACIONES:
Antitricomoniásico. Anticandidiásico vaginal.

Indicaciones propuestas:
Infecciones vaginales mixtas causadas por *Thichomonas vaginalis* y especies de *Cándida*.

CONTRAINDICACIONES:

No debe administrarse en pacientes con reconocida hipersensibilidad a componentes o a los derivados de los nitroimidazoles, pacientes con discrasias sanguíneas, embarazo.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Fluconazol debe administrarse con precaución en pacientes con disfunción hepática.

Fluconazol se ha asociado con casos raros de toxicidad hepática grave, incluyendo muerte, principalmente en pacientes con graves patologías médicas subyacentes. En los casos en que la hepatotoxicidad estuvo asociada a Fluconazol, no se observó una relación con la dosis diaria total, duración del tratamiento, sexo o edad del paciente.

La hepatotoxicidad de Fluconazol ha sido normalmente reversible tras la interrupción del tratamiento. Los pacientes que presenten alteraciones de las pruebas de función hepática durante el tratamiento con Fluconazol, deben ser controlados para evitar el desarrollo de una alteración hepática más grave. La administración de Fluconazol deberá interrumpirse si aparecen signos o síntomas consistentes con enfermedad hepática, que puedan ser atribuibles a Fluconazol. Raramente, algunos pacientes han desarrollado reacciones cutáneas exfoliativas, como Síndrome de Slevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica, durante el tratamiento con Fluconazol. Los pacientes con SIDA están más predispuestos a presentar reacciones cutáneas graves frente a muchos fármacos.

Disfunción renal: El Fluconazol se excreta a través del riñón; por lo que se recomienda reducir la dosis o aumentar el intervalo entre tomas, en pacientes con disfunción renal severa.

Pediatría: no se ha establecido la seguridad y eficacia en niños antes de los 6 meses de edad.

Geriatría: no se dispone de información sobre los efectos de Fluconazol en relación con la edad en pacientes geriátricos. Sin embargo, los pacientes de edad avanzada son más propensos a sufrir disfunción renal dependiente de la edad, por lo que puede ser necesario ajustar la dosis o el intervalo entre dosis en pacientes tratados con Fluconazol.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Oral

DOSIFICACIÓN:

Fluconazol-Secnidazol se administra en una sola dosis oral de dos tabletas, antes de una de las comidas principales del día.

Fluconazol-Secnidazol brinda una dosis total de 150 mg de Fluconazol y 2 gramos de Secnidazol, las cuales han demostrado máxima eficacia y seguridad en el tratamiento sistémico de este tipo de leucorreas.

INTERACCIONES:

Está contraindicada la administración de Fluconazol-Secnidazol con los siguientes medicamentos: Terfenadina, Astemizol, Cisaprida, Quinidina, Pimoxida, inhibidores de la HMG-COA reductasa metabolizada por el CYP3A4 como Simvastatina y Lovastatina, Triazolam y Midazolam oral. Fluconazol-Secnidazol no debe administrarse concomitantemente con disulfiram ni con bebidas alcohólicas, ya que ocasiona intolerancia. El fenobarbital, aparentemente, disminuye la vida media sérica de Fluconazol-Secnidazol. Asociado al litio, puede ocasionar toxicidad por el litio.

Agentes antidiabéticos orales: el uso simultáneo con tolbutamida, clorpropamida, gliburida y glizipida ha aumentado la concentración plasmática de estos derivados de sulfonilurea, se ha observado hipoglucemia; se deben monitorizar las concentraciones sanguíneas de glucosa y quizá reducir la dosis del hipoglucemiante oral.

Ciclosporina o Tacrolimus.

Se ha observado que dosis elevadas de Fluconazol inhiben el metabolismo de la Ciclosporina y Tacrolimus, aumentando la concentración plasmática de éstos a niveles potencialmente tóxicos. Algunos estudios no han encontrado una interacción significativa entre el Fluconazol y la ciclosporina; con o sin elevación resultante de la creatinina sérica; otros estudios no han encontrado interacción significativa entre estos, 2 medicamentos; sin embargo, se debe monitorizar las concentraciones plasmáticas de Ciclosporina en pacientes que reciben Fluconazol.

Fenitoína: puede disminuir el metabolismo de la fenitoína y aumentar su concentración plasmática, se ha observado un aumento del 75% en el área bajo la curva [AUC] de fenitoína en voluntarios que recibieron 200 mg de Fluconazol al día; debe monitorizarse cuidadosamente las concentraciones de Fenitoína.

Isoniazida o Rifampicina: puede aumentar el metabolismo de Fluconazol y reducir su concentración plasmática.

Hidroclorotiazida: el uso simultáneo con Hidroclorotiazida 50 mg durante 10 días en voluntarios, ha resultado en un 41% de aumento en el pico de la concentración plasmática y un 43% debajo del tiempo de la curva de la concentración plasmática del Fluconazol. Esto, se piensa que es debido a una disminución aproximadamente del 20% de la depuración renal de Fluconazol.

Rifabutina: aumenta las concentraciones de rifabutina en el suero. Sin embargo, esto no tiene significancia clínica y su dosis no debe ser reducida en pacientes que reciben Fluconazol.

Teofilina: aumenta las concentraciones de teofilina en el suero, aproximadamente en un 13%, pudiendo conllevar a una toxicidad.

Debe evitarse la ingestión de bebidas alcohólicas hasta los tres días siguientes al tratamiento; tanto el Fluconazol como el Secnidazol pueden aumentar el efecto anticoagulante y aumentar el tiempo de protrombina [TP]: debe monitorearse cuidadosamente el TP en pacientes que reciben Warfarina.

REACCIONES ADVERSAS:

Generalmente es bien tolerado, las reacciones adversas más frecuentes, derivados del Secnidazol, son referidos especialmente al sistema gastrointestinal: náuseas, gastralgia, alteración del gusto (sabor metálico), glositis y estomatitis. Estos efectos han sido de naturaleza leve y transitoria en todos los casos. Raramente se han reportado erupciones cutáneas, leucopenia moderada (reversible luego de la suspensión del tratamiento), vértigo, parestesia, incoordinación, ataxia y polineuritis sensitiva y motora.

Otras reacciones adversas, reportadas principalmente con el Fluconazol, pueden ser cefalea, dolor abdominal, náuseas, vómito, constipación, diarrea y disminución del apetito; efectos en el SNC (mareos, somnolencia, dolor de cabeza). Raramente se puede presentar rash cutáneo y reacciones alérgicas.

CONDICION DE VENTA:

Con formula facultativa

NORMA FARMACOLÓGICA: 4.2.4.0.N10/ 13.3.2.0.N10

Finalmente, el interesado deberá ajustar el inserto, a lo aprobado en el presente concepto.

3.1.13.9 ACETAMINOFÉN 250 MG + NAPROXENO 220 MG + CAFEÍNA 65 MG

Expediente : 20212053

20240633

Radicado : 20211195952 / 20221201349

20221249389 / 20231070690

Fecha : 27/09/2021

29/11/2022

Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional

Composición: Cada tableta contiene acetaminofén 250 mg + naproxeno 220 mg + cafeína 65 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre, Indicaciones, contraindicaciones, advertencias, precauciones, reacciones adversas, interacciones, dosificación y condición de venta para el producto, por cuanto esta información no se encuentra conceptuada en Actas.

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo ACETAMINOFÉN + NAPROXENO + CAFEÍNA, en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

CONCENTRACIÓN: Cada tableta contiene acetaminofén 250 mg + naproxeno 220 mg + cafeína 65 mg

FORMA FARMACÉUTICA: Tableta

INDICACIONES:

Analgésico, antipirético.

CONTRAINDICACIONES:

- ✓ Hipersensibilidad a alguno de los principios activos o a sus excipientes.
- ✓ Asma, broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico.
- ✓ Reacciones alérgicas a ácido acetilsalicílico o AINEs.
- ✓ Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica.
- ✓ Enfermedad cardiovascular, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad coronaria.
- ✓ Cirugía de derivación arterial coronaria (Bypass)
- ✓ Disfunción hepática severa
- ✓ Insuficiencia renal grave
- ✓ Durante el tercer trimestre del embarazo y lactancia
- ✓ Niños menores de doce (12) años
- ✓ Antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación relacionada con tratamientos previos con AINEs.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Precauciones relacionadas a naproxeno:

Se recomienda iniciar tratamiento con las dosis más bajas.

Puede aumentar el efecto de los anticoagulantes y aumenta el riesgo de sangrado con los antiagregantes plaquetarios. No emplear este medicamento por más de 3 días para la fiebre o por más de 5 días para el dolor, excepto por prescripción médica. Si los síntomas persisten o empeoran, consulte a su médico. Se recomienda evitar el consumo simultáneo con alcohol.

Eventos tromboticos cardiovasculares:

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) causan un mayor riesgo de eventos tromboticos cardiovasculares (CV) graves, como el infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular, que pueden ser fatales. Este riesgo puede ocurrir temprano en el tratamiento y puede aumentar con la duración del uso. Debe utilizarse la dosis efectiva más baja y el tiempo más corto posible. Se debe vigilar la aparición de síntomas que sospechen estos eventos, incluso sin antecedentes.

No hay evidencia consistente de que el uso concurrente de ácido acetilsalicílico mitigue el mayor riesgo de eventos tromboticos CV graves asociados con el uso de AINEs. El uso

concomitante de ácido acetilsalicílico y AINEs, como el naproxeno, aumenta el riesgo de eventos gastrointestinales graves.

Cirugía de bypass coronario:

El uso de naproxeno está contraindicado en la cirugía de bypass coronario.

Pacientes con un infarto al miocardio reciente:

Evite el uso de naproxeno en pacientes con un infarto al miocardio reciente, a menos que los beneficios superen el riesgo de eventos cardiovasculares recurrentes de trombosis. Si se utiliza en pacientes con un infarto al miocardio reciente, se debe vigilar a los pacientes para detectar signos de isquemia cardíaca.

Sangrado gastrointestinal, ulceración y perforación:

Los AINEs, incluido el naproxeno, causan eventos adversos gastrointestinales (GI) graves, como inflamación, sangrado, ulceración y perforación del esófago, el estómago, el intestino delgado o el intestino grueso, que pueden ser fatales. Estos eventos adversos graves pueden ocurrir en cualquier momento, con o sin síntomas de advertencia.

Solo uno de cada cinco pacientes que desarrollan un evento adverso gastrointestinal superior grave con el tratamiento con AINEs es sintomático. Se produjeron úlceras gastrointestinales superiores, hemorragia grave o perforación causadas por AINEs en aproximadamente el 1% de los pacientes tratados durante 3-6 meses, y en aproximadamente el 2% -4% de los pacientes tratados durante un año. Sin embargo, incluso la terapia con AINEs a corto plazo no está exenta de riesgos.

Factores de riesgo para sangrado gastrointestinal, ulceración y perforación:

Los pacientes con antecedentes de úlcera péptica y / o sangrado gastrointestinal que usaron AINEs tenían un riesgo de 10 veces mayor de desarrollar sangrado gastrointestinal que los pacientes sin estos factores de riesgo. Otros factores que aumentan el riesgo de hemorragia gastrointestinal en pacientes tratados con AINEs incluyen una duración más prolongada de la terapia; uso concomitante de corticosteroides orales, ácido acetilsalicílico, anticoagulantes o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), tabaquismo, consumo de alcohol, edad avanzada y mal estado general de salud. La mayoría de los informes posteriores a la comercialización de eventos gastrointestinales fatales ocurrieron en pacientes ancianos o debilitados. Además, los pacientes con enfermedad hepática avanzada y / o coagulopatía tienen un mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal. Para estos pacientes, así como aquellos con sangrado GI activo, considere terapias alternativas que no sean AINEs. Para minimizar los riesgos gastrointestinales evite la administración de más de un AINE a la vez.

Se debe vigilar signos y síntomas de úlcera o sangrado durante el tratamiento con aines. Si se sospecha se debe suspender inmediatamente.

Los AINEs deben administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de colitis ulcerosa, o enfermedad de Crohn pues podrían exacerbar dicha patología.

Hepatotoxicidad:

Se han notificado elevación de enzimas hepáticas tres veces o más por encima del límite superior normal, lesiones hepáticas graves en ocasiones fatales, incluyendo hepatitis fulminantes, necrosis hepática e insuficiencia hepática. Se debe vigilar los signos y síntomas de hepatotoxicidad (p. Ej., náuseas, fatiga, letargo, diarrea, prurito, ictericia, sensibilidad en el cuadrante superior derecho y síntomas similares a la gripe). Si aparecen signos y síntomas clínicos consistentes con enfermedad hepática, o si ocurren manifestaciones sistémicas (por ejemplo, eosinofilia, erupción, etc.), suspenda inmediatamente el naproxeno y realice una evaluación clínica del paciente.

Hipertensión:

Los AINEs, incluyendo el naproxeno, pueden conducir a un nuevo inicio de hipertensión o empeoramiento de la hipertensión preexistente, cualquiera de los cuales puede contribuir al aumento de la incidencia de eventos cardiovasculares. Los pacientes que toman inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), diuréticos tiazídicos o diuréticos de asa pueden tener una respuesta alterada a estas terapias cuando toman AINEs. Se debe monitorear la presión arterial durante el inicio del tratamiento y durante el curso de la terapia.

Insuficiencia cardíaca y edema:

Se ha demostrado en pacientes con insuficiencia cardíaca, el uso de AINEs aumenta el riesgo de infarto de miocardio, hospitalización por insuficiencia cardíaca y muerte.

Además, se ha observado retención de líquidos y edema en algunos pacientes tratados con AINEs. El uso de naproxeno puede alterar los efectos cardiovasculares de varios agentes terapéuticos utilizados para tratar estas condiciones médicas [por ejemplo, diuréticos, inhibidores de la ECA o bloqueadores de los receptores de angiotensina (BRA)]. El uso en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva está contraindicado.

Toxicidad renal e hipercalemia:**Toxicidad renal**

La administración a largo plazo de AINEs ha resultado en necrosis papilar renal y otras lesiones renales. También se ha observado toxicidad renal en pacientes en los que las prostaglandinas renales tienen un papel compensatorio en el mantenimiento de la perfusión renal. En estos pacientes, la administración de un AINEs puede causar una reducción dependiente de la dosis en la formación de prostaglandinas y, en segundo lugar, en el flujo sanguíneo renal, lo que puede precipitar una descompensación renal manifiesta. Los pacientes con mayor riesgo son aquellos con insuficiencia renal, deshidratación, hipovolemia, insuficiencia cardíaca, disfunción hepática, los que toman diuréticos e inhibidores de la ECA o BRA, y los ancianos. La interrupción de la terapia con AINEs generalmente es seguida por la recuperación al estado de pretratamiento. Naproxeno está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal severa.

Se debe corregir el estado del volumen en pacientes deshidratados o hipovolémicos antes de iniciar el tratamiento con naproxeno. Supervisar la función renal en pacientes con

insuficiencia renal o hepática, insuficiencia cardíaca, deshidratación o hipovolemia durante el uso de naproxeno.

Hipercalcemia

Se han informado aumentos en la concentración sérica de potasio, incluida la hipercalcemia, con el uso de AINE, incluso en algunos pacientes sin insuficiencia renal. En pacientes con función renal normal, estos efectos se han atribuido a un estado hiporeninémico-hipoaldosteronismo.

Reacciones anafilácticas:

El naproxeno se ha asociado con reacciones anafilácticas en pacientes con y sin hipersensibilidad conocida al naproxeno y en pacientes con asma sensible al ácido acetilsalicílico. Busque ayuda de emergencia si ocurre una reacción anafiláctica.

Reacciones cutáneas graves:

Los AINES, incluido el naproxeno, pueden causar reacciones adversas graves en la piel, como dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), que pueden ser fatales. Estos eventos graves pueden ocurrir sin previo aviso.

Informe a los pacientes sobre los signos y síntomas de las reacciones cutáneas graves y sobre la interrupción del uso de naproxeno en la primera aparición de erupción cutánea o cualquier otro signo de hipersensibilidad. El naproxeno está contraindicado en pacientes con reacciones cutáneas graves previas a los AINES.

Cierre prematuro del conducto arterioso fetal:

El naproxeno puede causar el cierre prematuro del conducto arterioso fetal. El naproxeno está contraindicado en el tercer trimestre de embarazo.

Toxicidad hematológica:

Se ha producido anemia en pacientes tratados con AINES. Esto puede deberse a una pérdida de sangre, retención de líquidos o un efecto no descrito sobre la eritropoyesis. Si se presenta signos o síntomas de anemia, se debe monitorizar el cuadro hemático.

Los AINES, incluido el naproxeno, pueden aumentar el riesgo de eventos hemorrágicos.

Las afecciones comórbidas, como los trastornos de la coagulación o el uso concomitante de warfarina y otros anticoagulantes, agentes antiplaquetarios, inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de norepinefrina serotonina (IRSN) pueden aumentar este riesgo. Monitoree a estos pacientes para detectar signos de sangrado.

Enmascaramiento de la inflamación y la fiebre:

La actividad farmacológica del naproxeno puede enmascarar signos de infección. Requiere vigilancia.

Efectos oculares:

Se han encontrado eventos adversos oculares en estudios en animales. Se debe realizar seguimiento y suspender si se presenta algún síntoma ocular.

Precauciones relacionadas a la cafeína:

Se recomienda limitar el uso de medicamentos, alimentos y bebidas que contienen cafeína. Trastornos psiquiátricos subyacentes pueden estar asociados al consumo excesivo de cafeína.

Dolor de espalda crónico (puede ocurrir con dosis altas frecuentes).

Debido a su efecto relajante sobre la unión esofago-gástrica, la cafeína puede empeorar el reflujo gastroesofágico.

La cafeína debe usarse con precaución en caso de alteraciones del ritmo cardíaco, epilepsia o hipertiroidismo.

La combinación con otros estimulantes del sistema nervioso central expone a un riesgo de potenciación de la toxicidad.

Se debe administrar con precaución a pacientes con gota, hipertiroidismo y arritmia. Se debe evitar el consumo excesivo de cafeína (por ejemplo, café, té y algunas bebidas enlatadas) mientras se toma este producto, ya que el exceso de cafeína puede causar nerviosismo, irritabilidad, insomnio y, ocasionalmente, taquicardia.

Precauciones relacionadas a acetaminofén (paracetamol):

Se aconseja precaución en la administración de paracetamol a pacientes con insuficiencia renal leve y grave, insuficiencia hepatocelular leve a moderada (incluyendo el síndrome de Gilbert), insuficiencia hepática grave (Child-Pugh>9), hepatitis aguda, tratamiento concomitante con medicamentos que afectan las funciones hepáticas, deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, anemia hemolítica, deshidratación, abuso de alcohol y desnutrición.

No exceda la dosis indicada.

Contiene paracetamol. No utilizar con otros productos que contengan paracetamol. El uso concomitante con otros productos que contengan paracetamol puede provocar una sobredosis. La sobredosis de paracetamol puede causar insuficiencia hepática, que puede requerir un trasplante de hígado o llevar a la muerte.

Se recomienda precaución en la administración de paracetamol a pacientes con insuficiencia renal o hepática. El riesgo de sobredosis es mayor en aquellos con enfermedad hepática alcohólica no cirrótica. Se debe tener precaución en pacientes con estados de agotación de glutatión, ya que el uso de paracetamol puede aumentar el riesgo de acidosis metabólica.

Se recomienda precaución cuando se administra de forma simultánea paracetamol con flucloxacilina debido a un riesgo ligeramente mayor de acidosis metabólica con alto desequilibrio aniónico (HAGMA). Los pacientes con alto riesgo de HAGMA son particularmente aquellos con insuficiencia renal grave, sepsis o desnutrición, especialmente si se usan las dosis diarias máximas de paracetamol.

Tras el uso concomitante de paracetamol y flucloxacilina, se recomienda una vigilancia estrecha, incluido el control de 5-oxoprolina urinaria, para detectar la aparición de trastornos acidobásicos, por ejemplo, HAGMA.

Los riesgos de sobredosis son mayores en personas con enfermedad hepática alcohólica no cirrótica. Se debe tener precaución en casos de alcoholismo crónico. En tales casos, la dosis diaria no debe exceder los 2 gramos.

No se debe utilizar alcohol durante el tratamiento con paracetamol.

Uso en poblaciones específicas:

Embarazo

Primer y segundo trimestre de la gestación

Se debe administrar con precaución en el primer y segundo trimestre, evaluando el riesgo beneficio. Se ha evidenciado un aumento del riesgo de aborto, malformaciones cardíacas y gastrosquisis. Si se utiliza en pacientes que intentan quedar en embarazo debe utilizarse la menor dosis, en el menor tiempo posible.

Adicionalmente, no se recomienda el uso durante el embarazo debido al posible aumento del riesgo de bajo peso al nacer y aborto espontáneo asociado con el consumo de cafeína durante el embarazo.

Tercer trimestre de la gestación: está contraindicado en el tercer trimestre de embarazo por su efecto tóxico cardiorpulmonar con riesgo de cierre prematuro del ductus arteriosus e hipertensión pulmonar, disfunción renal o falla renal con oligo hidramnios, hemorragia, e inhibiciones de las contracciones uterinas que retrasan o prolongan el parto.

Fertilidad

El uso de naproxeno puede alterar la fertilidad femenina y no se recomienda en mujeres que están intentando concebir. En mujeres con dificultades para concebir o que están siendo sometidas a una investigación de fertilidad, se debería considerar la suspensión de este medicamento.

Parto

No se recomienda el uso de naproxeno en el parto, ya que por su efecto inhibitorio de la síntesis de las prostaglandinas puede afectar negativamente a la circulación fetal e inhibir las contracciones uterinas, aumentando así el riesgo de hemorragia uterina.

Lactancia

Se ha detectado el anión naproxeno en la leche de las madres lactantes. Naproxeno se encuentra contraindicado en la lactancia.

Ancianos

Los ancianos sufren una mayor incidencia de reacciones adversas a los AINE, y concretamente hemorragias y perforación gastrointestinales, que pueden ser mortales. Por ello en este grupo de pacientes conviene reducir la dosis hasta el límite inferior del intervalo posológico recomendado.

Insuficiencia hepática

Se recomienda precaución cuando se requieren dosis altas y se puede requerir algún ajuste de la dosis en estos pacientes; en pacientes con insuficiencia hepática severa se encuentra contraindicado.

Insuficiencia renal

No se recomienda el uso de productos que contienen naproxeno en pacientes con insuficiencia renal de moderada y se encuentra contraindicado en insuficiencia renal severa.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Algunos pacientes experimentan somnolencia, mareo, vértigo, insomnio o depresión durante el tratamiento con este medicamento. Los pacientes que sufran estos efectos u otros similares deberán ser precavidos a la hora de desempeñar actividades que requieran gran atención.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Oral

DOSIFICACIÓN:

Tomar 1 tabletas inicialmente cada 12 horas. Dosis mayores según indicación médica.

No tomar por más de 5 días para el dolor excepto por indicación médica, si el dolor no cede se debe consultar al médico.

INTERACCIONES:

Interacciones relacionadas con Naproxeno

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

- La administración concomitante de antiácidos o colestiramina puede retrasar la absorción de naproxeno, pero no afecta su extensión. El naproxeno debe tomarse al menos una hora antes o cuatro a seis horas después de la colestiramina.
- La administración concomitante de alimentos puede retrasar la absorción de naproxeno, pero no afecta su alcance.

- Se considera inseguro tomar AINEs en combinación con anticoagulantes como warfarina o heparina a menos que sea bajo supervisión médica directa, ya que los AINEs pueden potenciar los efectos de los anticoagulantes.
- Otros analgésicos, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2: Evitar el uso concomitante de dos o más AINEs (incluido el ácido acetilsalicílico) ya que esto puede aumentar el riesgo de efectos adversos.
- Los datos farmacodinámicos clínicos sugieren que el uso concomitante de naproxeno durante más de un día consecutivo puede inhibir el efecto del ácido acetilsalicílico en dosis bajas sobre la actividad plaquetaria y esta inhibición puede persistir durante varios días después de detener la terapia con naproxeno. La relevancia clínica de esta interacción no se conoce.
- Debido a la alta unión a proteínas plasmáticas del naproxeno, los pacientes que reciben simultáneamente hidantoínas, anticoagulantes, otros AINEs, ácido acetilsalicílico o una sulfonamida altamente unida a proteínas deben ser observados por signos de sobredosis de estos medicamentos. Los pacientes que reciben simultáneamente naproxeno y una hidantoína, sulfonamida o sulfonilurea deben ser observados para el ajuste de la dosis si es necesario. No se han observado interacciones en estudios clínicos con naproxeno y anticoagulantes o sulfonilureas, pero se aconseja precaución ya que se ha visto interacción con otros agentes no esteroideos de esta clase.
- Se aconseja precaución cuando se coadministra naproxeno con diuréticos ya que puede haber una disminución del efecto diurético. Se ha informado que el efecto natriurético del furosemida ha sido inhibido por algunos medicamentos de esta clase. Los diuréticos pueden aumentar el riesgo de nefrotoxicidad de los AINEs.
- También se ha informado la inhibición del aclaramiento renal de litio, lo que lleva a un aumento de las concentraciones plasmáticas de litio.
- El naproxeno y otros antiinflamatorios no esteroideos pueden reducir el efecto antihipertensivo de los antihipertensivos. El uso concomitante de AINEs con inhibidores de la ECA o antagonistas de los receptores de angiotensina II puede aumentar el riesgo de insuficiencia renal, especialmente en pacientes con función renal preexistente deficiente.
- La administración concurrente de probenecid aumenta los niveles plasmáticos de naproxeno y prolonga considerablemente su vida media.
- Se aconseja precaución cuando se administra metotrexato de manera concomitante debido a la posible potenciación de su toxicidad, ya que se ha informado que el naproxeno, entre otros antiinflamatorios no esteroideos, reduce la secreción tubular de metotrexato en un modelo animal.

- Los AINEs pueden agravar la insuficiencia cardíaca, reducir la tasa de filtración glomerular y aumentar los niveles plasmáticos de glucósidos cardíacos cuando se coadministran con glucósidos cardíacos.
- Como con todos los AINEs, se aconseja precaución cuando se coadministra ciclosporina debido al aumento del riesgo de nefrotoxicidad.
- Los AINEs no deben utilizarse durante 8-12 días después de la administración de mifepristona, ya que pueden reducir los efectos de la mifepristona.
- Como con todos los AINEs, se debe tener precaución al coadministrar con corticosteroides debido al aumento del riesgo de úlceras gastrointestinales o sangrado.
- Datos en animales indican que los AINEs pueden aumentar el riesgo de convulsiones asociadas con antibióticos quinolónicos. Los pacientes que toman quinolonas pueden tener un mayor riesgo de desarrollar convulsiones.
- Existe un mayor riesgo de sangrado gastrointestinal cuando se combinan agentes antiplaquetarios e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) con AINEs.
- Existe un posible riesgo de nefrotoxicidad cuando se administran AINEs con tacrolimus.
- Existe un mayor riesgo de toxicidad hematológica cuando se administran AINEs con zidovudina. Hay evidencia de un mayor riesgo de hemartrosis y hematoma en hemofílicos VIH (+) que reciben tratamiento concomitante con zidovudina e ibuprofeno.
- El uso concomitante de bisfosfonatos y AINEs puede aumentar el riesgo de daño a la mucosa gástrica.
- Se sugiere que la terapia con naproxeno se interrumpa temporalmente 48 horas antes de que se realicen las pruebas de función suprarrenal, porque el naproxeno puede interferir artificialmente con algunas pruebas de esteroides 17 cetogénicos. Del mismo modo, el naproxeno puede interferir con algunos ensayos de ácido 5-hidroxiindolacético en orina.

Interacciones relacionadas con Acetaminofén

Las sustancias hepatotóxicas pueden aumentar la posibilidad de acumulación y sobredosis de paracetamol. El riesgo de hepatotoxicidad del paracetamol puede ser aumentado por medicamentos que inducen enzimas microsomaes hepáticas, como barbitúricos, antidepresivos tricíclicos y alcohol.

La velocidad de absorción del paracetamol puede ser aumentada por metoclopramida o domperidona y la absorción reducida por colestiramina. El efecto anticoagulante de la warfarina y otros cumarínicos puede ser potenciado por el uso regular y prolongado diario de paracetamol con un mayor riesgo de sangrado; las dosis ocasionales no tienen un efecto significativo.

Se debe tener precaución cuando se usa paracetamol concomitantemente con flucloxacilina, ya que la ingesta simultánea se ha asociado con acidosis metabólica con brecha aniónica elevada, especialmente en pacientes con factores de riesgo.

El probenecid provoca una reducción casi del doble en la depuración del paracetamol al inhibir su conjugación con ácido glucurónico. Se debe considerar una reducción de la dosis de paracetamol para el tratamiento concomitante con probenecid.

- La salicilamida puede prolongar la vida media de eliminación del paracetamol.
- La metoclopramida acelera la absorción del paracetamol.
- La colestiramina reduce la absorción del paracetamol.
- El uso concomitante de paracetamol (4 g por día durante al menos 4 días) con anticoagulantes orales puede llevar a ligeras variaciones en los valores de INR. En este caso, se debe realizar un mayor monitoreo de los valores de INR durante la duración de la combinación y después de su discontinuación.
- La isoniazida reduce la depuración del paracetamol en un 20%, con posible potenciación de su acción y/o toxicidad, al inhibir su metabolismo en el hígado. La relevancia clínica es desconocida.
- El paracetamol disminuye la biodisponibilidad de la lamotrigina con posible reducción de su efecto debido a la posible inducción de su metabolismo en el hígado.
- La coadministración de paracetamol con zidovudina puede resultar en neutropenia o hepatotoxicidad. Sin embargo, estos efectos no se han reportado consistentemente. Se debe evitar el uso crónico/múltiple de dosis de paracetamol en pacientes en terapia con zidovudina, no obstante, si se van a administrar crónicamente paracetamol y zidovudina de manera concurrente, se deben monitorear los recuentos de glóbulos blancos y las pruebas de función hepática, particularmente en pacientes desnutridos.
- El paracetamol puede afectar la farmacocinética del cloranfenicol. Se recomienda monitorear los niveles plasmáticos de cloranfenicol si se combina el paracetamol con el tratamiento de inyección de cloranfenicol.
- Interferencia con pruebas de laboratorio: El paracetamol puede afectar las pruebas de ácido úrico mediante ácido fosfotúngstico y las pruebas de azúcar en sangre mediante glucosa-oxidasa-peroxidasa.

Interacciones relacionadas con Cafeína

La cafeína puede aumentar la eliminación de litio. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante.

La fenilpropanolamina aumenta las concentraciones plasmáticas de cafeína en cuatro veces. Existe un riesgo de eventos adversos aditivos en el SNC. Informes aislados describen el desarrollo de psicosis aguda cuando se administró cafeína con fenilpropanolamina.

La fluvoxamina, un potente inhibidor del CYP 1 A2, reduce marcadamente la eliminación de la cafeína. La administración concomitante puede llevar a una intoxicación por cafeína.

La ciprofloxacina reduce el metabolismo de la cafeína, lo que lleva a un aumento de dos veces en las concentraciones plasmáticas de cafeína.

La cafeína, un estimulante del SNC, tiene un efecto antagónico hacia la acción de sedantes y tranquilizantes. La cafeína puede aumentar el efecto taquicárdico de la fenilpropanolamina y otros fármacos simpaticomiméticos.

La cafeína puede aumentar la presión arterial y contrarresta la acción hipotensora de los bloqueadores beta, como el atenolol, metoprolol, oxprenolol y propranolol. Este medicamento no debe usarse al mismo tiempo que los bloqueadores beta.

El disulfiram disminuye la eliminación de la cafeína en hasta un 50%. Debe evitarse el uso concomitante.

Dipiridamol: disminución del efecto vasodilatador del dipiridamol.

El tratamiento con cafeína debe suspenderse al menos 5 días antes de la imagenología miocárdica. Se debe evitar el consumo de café, té y chocolate en las 24 horas anteriores a la prueba. Usar con precaución.

Enoxacina: aumento de las concentraciones plasmáticas de cafeína debido a una disminución de su metabolismo hepático, lo que puede llevar a excitación o alucinaciones. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante.

Mexiletina: aumento de la concentración plasmática de cafeína debido a la inhibición de su metabolismo hepático con mexiletina.

Norfloxacina: aumento de la concentración plasmática de cafeína debido a la inhibición de su metabolismo hepático con norfloxacina.

Estiripentol: posible aumento de la concentración plasmática de cafeína con riesgo de sobredosis, debido a la inhibición de su metabolismo hepático. Usar con precaución.

La cafeína ejerce una inhibición competitiva del metabolismo de la clozapina. Por lo tanto, la clozapina y la cafeína no deben usarse concurrentemente.

El uso de carbonato de litio y cafeína puede causar una pequeña disminución en los niveles séricos de litio. Por lo tanto, debe evitarse la ingesta concomitante de cafeína. En caso de uso concomitante, se debe tener en cuenta el riesgo de un aumento en el litio sérico al cesar abruptamente la cafeína.

Los inhibidores de la monoamino oxidasa pueden aumentar los efectos estimulantes de la cafeína.

El metoxaleno reduce la eliminación de cafeína y puede aumentar los efectos de la cafeína.

La fenitoína duplica la eliminación de la cafeína, aunque la cafeína no afecta el metabolismo de la fenitoína.

El ácido pipemídico reduce la eliminación de la cafeína, aumentando los efectos de la cafeína.

La teofilina

y la cafeína comparten la misma vía metabólica, lo que lleva a tiempos de eliminación reducidos para la teofilina cuando se usa concurrentemente con cafeína. Debe evitarse el uso concomitante.

La levotiroxina, al igual que la cafeína, puede aumentar la presión arterial, y por lo tanto estos dos ingredientes activos no deben usarse concurrentemente.

La efedrina y la cafeína interactúan para producir efectos cardiovasculares significativos. Por lo tanto, debe evitarse la cafeína cuando se toma efedrina.

REACCIONES ADVERSAS:

Reacciones adversas relacionadas con Naproxeno

Los siguientes eventos adversos se han reportado con AINEs y con naproxeno.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Neutropenia, trombocitopenia, granulocitopenia, incluida la agranulocitosis, eosinofilia, leucopenia, anemia aplásica y anemia hemolítica.

Trastornos del sistema inmunológico: Se han reportado reacciones de hipersensibilidad tras el tratamiento con AINEs en pacientes con o sin antecedentes de reacciones de hipersensibilidad previas a los AINEs. Estas pueden consistir en (a) reacciones alérgicas no específicas y anafilaxia, (b) reactividad del tracto respiratorio que comprende asma, asma agravada, broncoespasmo o disnea, o (c) diversos trastornos cutáneos, incluyendo erupciones de varios tipos, prurito, urticaria, púrpura, angioedema y, más raramente, dermatosis exfoliativas y ampollosas (incluyendo necrosis epidérmica y eritema multiforme).

Trastornos metabólicos y de la nutrición: Hiperpotasemia.

Trastornos psiquiátricos: Insomnio, anomalías en los sueños, depresión, confusión y alucinaciones.

Trastornos del sistema nervioso: Convulsiones, mareos, dolor de cabeza, aturdimiento, somnolencia, parestesia, neuritis óptica retrobulbar, incapacidad para concentrarse y disfunción cognitiva. Se ha reportado meningitis aséptica (especialmente en pacientes con trastornos autoinmunes preexistentes, como lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conectivo), con síntomas como rigidez de cuello, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, fiebre y desorientación.

Trastornos oculares: Trastornos visuales, opacidad corneal, papilitis y papiledema.
Trastornos del oído y del laberinto: Tinnitus, trastornos auditivos, incluyendo deterioro y vértigo.

Trastornos cardíacos: Edema, palpitaciones, insuficiencia cardíaca e insuficiencia cardíaca congestiva.

Datos de ensayos clínicos y epidemiológicos sugieren que el uso de coxibs y algunos AINEs (particularmente en dosis altas y en tratamiento a largo plazo) puede estar asociado con un pequeño aumento del riesgo de eventos trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular).

Trastornos vasculares: Hipertensión, vasculitis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Disnea, asma, neumonitis eosinofílica y edema pulmonar.

Trastornos gastrointestinales: Los eventos más comúnmente observados son de naturaleza gastrointestinal. Pirosis, náuseas, vómitos, estreñimiento, diarrea, flatulencia, dispepsia, malestar abdominal y dolor epigástrico. Reacciones más graves que pueden ocurrir son sangrado gastrointestinal, que a veces es fatal, particularmente en personas mayores, inflamación, ulceración, perforación y obstrucción del tracto gastrointestinal superior e inferior, melena, hematemesis, estomatitis, exacerbación de colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, esofagitis, gastritis y pancreatitis.

Trastornos hepatobiliares: Ictericia, hepatitis fatal y pruebas de función hepática anormales.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Erupciones cutáneas, incluyendo erupción fija por medicamento, prurito, urticaria, equimosis, púrpura, sudoración. Alopecia, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, eritema nodoso, liquen plano, reacción pustulosa, lupus eritematoso sistémico, necrólisis epidérmica, muy raramente necrólisis epidérmica tóxica, reacciones de fotosensibilidad (incluyendo casos en los que la piel se asemeja a porfiria cutánea tarda "pseudoporfiria") o reacciones similares a epidermolisis bullosa que pueden ocurrir raramente. Si se produce fragilidad cutánea, ampollas u otros síntomas que sugieran pseudoporfiria, se debe interrumpir el tratamiento y monitorear al paciente.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: Mialgia y debilidad muscular.

Trastornos renales y urinarios: Incluyendo, pero no limitados a, nefritis glomerular, nefritis intersticial, síndrome nefrótico, hematuria, aumento de creatinina sérica, necrosis papilar renal e insuficiencia renal.

Trastornos del sistema reproductivo y de la mama: Infertilidad femenina.

Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración: Sed, pirexia, fatiga y malestar.

Reacciones adversas relacionadas con Acetaminofén

Efectos indeseables

Los eventos adversos de los datos históricos de ensayos clínicos son tanto infrecuentes como provenientes de una exposición pequeña de pacientes. En consecuencia, los efectos considerados atribuibles se presentan en la tabla a continuación según la Clase de Sistema de Órganos de MedDRA. Las reacciones adversas identificadas durante el uso poscomercialización se reportan voluntariamente de una población de tamaño incierto, por lo que la frecuencia de estas reacciones es desconocida, pero probablemente se enumeran a continuación por clase de sistema de órganos y frecuencia.

Las frecuencias se definen como: muy comunes ($>1/10$), comunes ($>1/100$, $<1/10$), poco comunes ($>1/1000$, $<1/100$), raras ($>1/10,000$, $<1/1000$), muy raras ($<1/10,000$ incluyendo informes aislados) y desconocidas (no pueden ser estimadas a partir de los datos disponibles).

Acetaminofén (Paracetamol)

Sistema de Órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Raro	Trastornos de plaquetas, trastornos de células madre
	Muy raro	Trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, anemia hemolítica, agranulocitosis.
Trastornos del sistema inmunológico	Raro	Anafilaxia, reacciones cutáneas de hipersensibilidad, incluyendo (entre otras) erupciones cutáneas y angioedema, dermatitis alérgica.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy raro	Hipoglucemia.
Trastornos psiquiátricos	Común	Insomnio, inquietud, ansiedad

	Raro	Depresión (NOE), confusión, alucinaciones.
Trastornos gastrointestinales	Común	Trastornos gastrointestinales.
	Raro	Hemorragia (NOE), dolor abdominal (NOE), diarrea (NOE), náuseas, vómitos.
Trastornos del sistema nervioso	Común	Mareos, nerviosismo.
	Raro	Temblor, dolor de cabeza
Trastornos oculares	Raro	Visión anormal
Trastornos cardíacos	Raro	Edema
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy raro	Broncoespasmo, más probable en pacientes sensibles a la aspirina y otros AINEs
	Raro	Insuficiencia hepática, disfunción hepática, necrosis hepática, ictericia
Trastornos hepatobiliares	Muy raro	Hepatotoxicidad, aumento de transaminasas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Raro	Prurito, erupción, sudoración, púrpura, angioedema, urticaria
	Muy raro	Se han reportado reacciones cutáneas graves
Trastornos renales y urinarios	Muy raro	Piuria estéril (orina turbia) y efectos secundarios renales.
Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración	Raro	Mareos (excluyendo vértigo), malestar, pirexia, sedación, interacción con medicamentos
	Muy raro	Reacción de hipersensibilidad (que requiere la discontinuación del tratamiento)
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos	Raro	Sobredosis y envenenamiento

Desconocido: Irritabilidad, palpitaciones, taquicardia, edema de laringe, shock anafiláctico, anemia, broncoespasmo*, alteración hepática y hepatitis, alteración renal (insuficiencia renal grave, nefritis intersticial, hematuria, anuresis), efectos gastrointestinales y vértigo han sido reportados.

***Se han reportado casos de broncoespasmo con paracetamol, pero estos son más probables en asmáticos sensibles a la aspirina u otros AINEs. Cuando el régimen de dosificación recomendado se combina con la ingesta dietética de cafeína, la dosis resultante de cafeína puede aumentar el potencial de efectos adversos relacionados con la cafeína, como nerviosismo, mareos, insomnio, inquietud, ansiedad, irritabilidad, dolor de cabeza, trastornos gastrointestinales y palpitaciones.**

Cafeína

Cuando el régimen de dosificación recomendado se combina con la ingesta dietética de cafeína, la dosis resultante de cafeína puede aumentar el potencial de efectos adversos relacionados con la cafeína.

Sistema Corporal
Sistema nervioso central
Trastornos cardíacos
Trastornos psiquiátricos

Efecto Indeseable
Mareos, Dolor de cabeza
Palpitaciones
Insomnio, Inquietud, Ansiedad e
irritabilidad
Trastornos gastrointestinales

Trastornos gastrointestinales
CONDICION DE VENTA:
Sin formula facultativa

NORMA FARMACOLÓGICA: 19.4.0.0.N40

3.1.13.10 GUAYACOLATO DE GLICERILO (GUAIFENESINA) + DEXTROMETORFANO BROMHIDRATO

Expediente : 20218559
Radicado : 20211282768 / 20221137679 / 20221138775
Fecha : 15/12/2021
Interesado : GENOMMA LAB COLOMBIA LTDA / Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional

Composición: Cada 100 mL de solución oral contiene dextrometorfano bromhidrato 0.5 g + guayacolato de glicerilo (guaifenesina) 2 g

Forma farmacéutica: Solución oral

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar y unificar sobre la Información farmacológica (indicaciones, contraindicaciones, precauciones, advertencias, vía de administración, posología y otras), para el producto en mención, teniendo en cuenta que, una vez revisada la base de datos, no se encuentra concepto unificado en actas, para este principio activo, en la forma farmacéutica y vía de administración. Adicionalmente, aclarar cuál debe ser el nombre del principio activo si Guifenesina o Guayacolato de glicerilo. Además, evaluar si es permitido el uso de las siguientes proclamas: << Alivio efectivo de la tos>> << Afloja las flema y facilita la expulsión >>2<< TUKOL® MAX ayuda a aflojar la flema

179

Acta No. 13 de 2024 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

(mucosidad) y a disminuir las secreciones bronquiales para que la tos sea productiva 3<< Ayuda a aliviar la congestión del pecho y genera alivio temporal de la tos seca>>.

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo guayacolato de glicerilo (guaifenesina) + dextrometorfano bromhidrato, en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

CONCENTRACIÓN:

Cada 100 mL de Solución Oral contiene: Dextrometorfano Bromhidrato 0.5 g + Guayacolato de Glicerilo (Guaifenesina) 2 g

FORMA FARMACÉUTICA:

Solución oral

INDICACIONES:

Antitusivo y expectorante.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al dextrometorfano, guaifenesina o a alguno de los excipientes incluidos en la fórmula.

No administrar a niños menores de 6 años.

No administrar durante el embarazo ni lactancia

Administrar con precaución a pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Tos asmática o con excesiva expectoración.

Tabaquismo.

Tosadores crónicos.

Insuficiencia respiratoria.

Tratamiento concomitante con antidepresivos IMAO; Inhibidores de la recaptación de serotonina, bupropion, linezolid, procarbazona y selegina.

Este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Si los síntomas empeoran, si persisten más de 7 días, o si van acompañados de fiebre alta, erupciones en piel o dolor de cabeza persistente, consulte a su médico.

En niños menores de 6 años, no administrar.

En pacientes con enfermedades hepáticas se debe administrar con precaución y ajustar dosis.

No se debe administrar en caso de pacientes sedados, debilitados o encamados.

Evitarse en el caso de pacientes con dermatitis atópica.

Evitar el abuso, sobre todo en adolescentes.

Durante el tratamiento con medicamentos que contienen dextrometorfano en raras ocasiones puede aparecer una disminución de la capacidad de reacción o somnolencia y mareo leves, que habrá que tener en cuenta en caso de conducir y utilizar máquinas.

Síndrome serotoninérgico

Se han comunicado efectos serotoninérgicos, incluida la aparición de síndrome serotoninérgico potencialmente mortal, para dextrometorfano con la administración concomitante de agentes serotoninérgicos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS), fármacos que afectan al metabolismo de la serotonina (incluidos los inhibidores de la monoaminoxidasa [IMAO]) y los inhibidores de CYP2D6.

El síndrome serotoninérgico puede incluir cambios en el estado mental, inestabilidad autonómica, anomalías neuromusculares y síntomas gastrointestinales.

Si se sospecha la presencia de síndrome serotoninérgico, se debe suspender el tratamiento.

Poblaciones especiales:

Embarazo: Se debe evitar el uso en embarazo y lactancia.

Población pediátrica

En niños menores de 6 años, no se recomienda utilizar este medicamento debido a que la composición de este medicamento no se ajusta a esta población.

Pueden producirse reacciones adversas graves en niños en caso de sobredosis, incluyendo trastornos neurológicos. Se debe advertir a los cuidadores que no excedan la dosis recomendada.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de dextrometorfano y de guaifenesina en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales son insuficientes en términos de toxicidad para la reproducción.

Como medida de precaución es preferible evitar el uso de este medicamento durante el embarazo.

Lactancia

No se dispone de información suficiente relativa a la excreción del dextrometorfano y guaifenesina / metabolitos en la leche materna.

No obstante, como medida de precaución se recomienda evitar durante la lactancia.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR

Durante el tratamiento con medicamentos que contienen dextrometorfano en raras ocasiones puede aparecer una disminución de la capacidad de reacción o somnolencia y mareo leves, que habrá que tener en cuenta en caso de conducir y utilizar máquinas.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN:
Oral

DOSIFICACIÓN:

Adultos y adolescentes mayores de 12 años: 6 mL cada 6 a 8 horas. Dosis máxima: 24 mL al día.

Niños de 6-12 años: 3 mL cada 6 a 8 horas. Dosis máxima: 12 mL al día.

No exceder la dosis máxima recomendada. No administrar en niños menores de 6 años.

Posología sachet

Adultos y adolescentes mayores de 12 años: 6 mL cada 6 a 8 horas. Dosis máxima: 24 mL al día. Esta presentación no está dirigida a niños ≤ 12 años. Consuma según posología y deseche el contenido no utilizado después de abierto el envase.

Insuficiencia renal: No se dispone de guías específicas sobre el ajuste de dosis en pacientes con disfunción renal. Al parecer, no se requiere ajuste de dosis en estos pacientes.

Insuficiencia hepática: La dosis debe reducirse a la mitad en pacientes con insuficiencia hepática.

INTERACCIONES:

A continuación, se describen las interacciones más frecuentemente presentadas con la combinación dextrometorfano bromhidrato +guayacolato de glicerilo.

- AINE inhibidores de la COX-2 (Coxib). En estudios farmacocinéticos se ha podido observar que las concentraciones plasmáticas de dextrometorfano podrían verse aumentadas al administrar junto con celecoxib, parecoxib o valdecoxib por la inhibición del metabolismo hepático del dextrometorfano.

- Antiarrítmicos (amiodarona o quinidina). Aumentan las concentraciones plasmáticas de dextrometorfano pudiendo alcanzarse niveles tóxicos. Podría ser necesario un reajuste de dosis.

- Antidepresivos inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) como moclobemida, y tranilcipromina; Antidepresivos inhibidores de la recaptación de la serotonina (ISRS) como fluoxetina y paroxetina; bupropión o sibutramina y otros medicamentos inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) como procarbazona, selegilina, linezolid: se han producido graves reacciones adversas, caracterizadas por un síndrome serotoninérgico con excitación, sudoración, rigidez e hipertensión. Este cuadro podría deberse a la inhibición del metabolismo hepático del dextrometorfano. Por lo tanto, se recomienda evitar la

asociación y no administrar dextrometorfano hasta pasados al menos 14 días del tratamiento con algún medicamento del grupo de los IMAO.

- Depresores del SNC incluyendo psicotrópicos, antihistamínicos, o medicamentos antiparkinsonianos: posible potenciación de los efectos depresores sobre el SNC.

- Expectorantes y mucolíticos. La inhibición del reflejo de la tos podría dar lugar a una obstrucción pulmonar en caso de aumento del volumen o de la fluidez de las secreciones bronquiales.

- Haloperidol: como inhibe la isoenzima CYP2D6 puede incrementar los niveles plasmáticos de dextrometorfano por lo que es probable una exacerbación de sus efectos adversos.

- El consumo de alcohol durante el tratamiento con dextrometorfano puede aumentar la aparición de reacciones adversas, por lo que no se deben ingerir bebidas alcohólicas durante el mismo. El dextrometorfano se metaboliza por el CYP2D6 y tiene un elevado metabolismo de primer paso.

- El uso concomitante de inhibidores potentes de la enzima CYP2D6 puede aumentar las concentraciones de dextrometorfano en el cuerpo a niveles varias veces por encima de lo normal. Esto aumenta el riesgo del paciente de padecer efectos tóxicos del dextrometorfano (agitación, confusión, temblor, insomnio, diarrea y depresión respiratoria) y síndrome serotoninérgico. La fluoxetina, paroxetina, quinidina y terbinafina son inhibidores potentes de la enzima CYP2D6. Las concentraciones plasmáticas del dextrometorfano aumentan hasta 20 veces con el uso concomitante de quinidina, lo que incrementa los efectos adversos del medicamento en el SNC. La amiodarona, flecainida, propafenona, sertralina, bupropión, metadona, cinacalcet, haloperidol, perfenazina y tioridazina también tienen efectos similares en el metabolismo del dextrometorfano. Si es necesario el uso concomitante de inhibidores de CYP2D6 y dextrometorfano, el paciente debe ser controlado y puede ser necesario reducir la dosis de dextrometorfano.

- No administrar juntamente con zumo de pomelo o de naranja amarga, ya que pueden incrementar los niveles plasmáticos de dextrometorfano al actuar como inhibidores del citocromo P-450 (CYP2D6 y CYP 3 A4).

Interacciones con pruebas analíticas:

Por la presencia de guaifenesina o sus metabolitos, se pueden producir interferencias con el color en las determinaciones en orina del ácido vanilmandélico (VMA) y del ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), ya que puede aumentar falsamente el color cuando se usa el reactivo nitrosonaftol. Se recomienda suprimir la administración de este medicamento 48 horas antes de efectuar las pruebas.

REACCIONES ADVERSAS:

A continuación, se describe las reacciones adversas que posiblemente se pueden presentar con dextrometorfano y guaifenesina descritas hasta la fecha en la literatura.

Dextrometorfano

Trastornos del sistema nervioso: somnolencia, mareo, vértigo, cefalea y más raramente confusión mental.

Trastornos gastrointestinales: estreñimiento náuseas, vómitos y molestias gastrointestinales.

Dermatológico: trastornos de la piel y tejido subcutáneo: urticaria. Rash cutáneo

Guaifenesina

Sistema nervioso central: Mareos, somnolencia, dolor de cabeza

Dermatológico: trastornos de la piel y tejido subcutáneo: urticaria. Rash cutáneo

Endocrino y metabólico: hipouricemia

Gastrointestinales: Náuseas, dolor de estómago, vómitos <1%, poscomercialización y/o informes de casos: Nefrolitiasis (con consumo de grandes cantidades).

CONDICION DE VENTA:

Con formula facultativa

NORMA FARMACOLÓGICA: 16.1.0.0.N30

Adicionalmente, se informa no es competencia de la sala proponer los textos para las artes y por tanto, no se pronuncia respecto a las proclamas.

3.1.13.11 TRIMEBUTINA MALEATO + SIMETICONA

Expediente : 20224434

Radicado : 20221039736 / 20221231454

Fecha : 30/03/2022

Interesado : Genfar S.A.S. / Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional

Concentración: Cada tableta contiene trimebutina maleato 200 mg + simeticona 120 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la información farmacológica (indicaciones, contraindicaciones, precauciones, advertencias, dosificación, interacciones, reacciones adversas) del producto de la solicitud (Trimebutina maleato 200 mg+ simeticona 120 mg tabletas recubiertas), ya que no existe concepto de sala para esta concentración y forma farmacéutica.

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo TRIMEBUTINA MALEATO + SIMETICONA, en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

CONCENTRACIÓN: Cada tableta recubierta contiene 200 mg de trimebutina maleato + 120 mg de simeticona

FORMA FARMACÉUTICA: Tableta recubierta

INDICACIONES:

Trastornos funcionales de la motilidad del tracto intestinal. Intestino irritable, meteorismo, pesadez, estreñimiento, flatulencia, aerofagia

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a la Trimebutina, Simeticona o a cualquiera de los componentes del medicamento. Embarazo. Lactancia.

Perforación u obstrucción intestinal de cualquier causa.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Advertencias

La mejoría de los síntomas con el tratamiento no excluye la existencia de un proceso orgánico causante de los trastornos de la motilidad del tracto gastrointestinal, tales como parasitosis, infecciones agudas o crónicas, diverticulosis, neoplasias, etc.

Precauciones

No se dispone de información suficiente para recomendar el uso de Trimebutina durante períodos mayores a un mes.

Embarazo: No se dispone de estudios controlados en mujeres embarazadas. Su uso está contraindicado durante el embarazo.

Lactancia: Se desconoce si la Trimebutina pasa a la leche humana. El médico deberá decidir la interrupción del tratamiento o de la lactancia, según la importancia del medicamento para la madre.

Uso pediátrico: No se dispone de estudios controlados en niños, por lo tanto, no está recomendado su uso en esta población. No emplear en el cólico infantil.

Uso geriátrico: Los ancianos habitualmente presentan una disminución de las funciones fisiológicas, por lo cual se recomienda administrarlo con precaución y evaluar una posible disminución de la dosis.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Oral

DOSIFICACIÓN Y GRUPO ETARIO:

Dosis habitual: 1 tableta recubierta 3 veces por día.

La dosis diaria no deberá superar los 600 mg de trimebutina.

Duración del tratamiento: se recomienda una duración máxima de 2 a 4 semanas. No se recomienda el empleo del producto como tratamiento de mantenimiento a largo plazo.

Administrar antes de las comidas.

INTERACCIONES:

Los efectos de la cisaprida pueden ser disminuidos por la administración concomitante de Trimebutina.

El uso concomitante con procainamida puede potenciar sus efectos anticolinérgicos sobre la conducción cardíaca.

Tras la administración conjunta con zotepina pueden verse aumentados los efectos anticolinérgicos de ésta, con riesgo de reacciones adversas (delirio, agitación, insomnio, malestar abdominal).

Sustancias colinérgicas pueden antagonizar los efectos de la Trimebutina.

Antiácidos alcalinos: la administración concurrente de antiácidos alcalinos puede interferir con el efecto terapéutico de Trimebutina; por lo tanto, se recomienda administrar los fármacos alcalinos luego de al menos 3 horas de la ingesta de la Trimebutina.

REACCIONES ADVERSAS:

Gastrointestinales: sequedad bucal, diarrea, constipación, dispepsia, náusea, vómitos, mal sabor, dolor epigástrico.

Sistema Nervioso Central: somnolencia, mareos, fatiga, sensación de frío/calor, cefaleas.

Reacciones alérgicas: rash

CONDICION DE VENTA:

Con fórmula facultativa

NORMA FARMACOLÓGICA: 8.1.5.0.N30

3.1.13.12 MELOXICAM

Expediente : 20237758

Radicado : 20221210397

Fecha : 13/09/2022

Interesado : TRIDEX FARMACEUTICA S.A.S./ Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional

Composición: Cada tableta contiene meloxicam 15 mg

Forma farmacéutica: Tableta orodispersable

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional solicita a la Sala Especializada De Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar y unificar sobre la información farmacológica (indicaciones, contraindicaciones, precauciones y advertencias, vía de administración, posología, condición de venta y otras) para el producto LOXAC TRIDEX® 15mg TABLETA ORODISPERSABLE con radicado 20221210397 de 13/09/2022, teniendo en cuenta que, una vez revisada la base de datos, no se encuentra concepto en actas para la forma farmacéutica Tableta Orodispersable sino para tableta o cápsula. Lo anterior para dar continuidad al estudio de la solicitud de registro sanitario.

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo MELOXICAM, en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

CONCENTRACIÓN: Cada tableta contiene meloxicam 15 mg

FORMA FARMACÉUTICA: Tableta orodispersable

INDICACIONES:

Antiinflamatorio no esteroide, indicado en tratamiento sintomático de artritis reumatoidea, en osteoartritis dolorosa (artrosis en enfermedad articular degenerativa).

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Este medicamento está contraindicado en las siguientes situaciones:

- Tercer trimestre del embarazo.
- Niños y adolescentes menores de 16 años.
- Hipersensibilidad a sustancias con acción similar, p.ej. AINE, aspirina.
- Meloxicam no debe administrarse a pacientes que hayan desarrollado signos de asma, pólipos nasales, edema angioneurótico o urticaria después de la administración de aspirina u otros AINE;
- Antecedentes de hemorragia o perforación gastrointestinal, relacionados con tratamientos previos con AINE;
- Activo o antecedentes de úlcera/hemorragia péptica recurrente (dos o más episodios distintos de ulceración o sangrado comprobados);
- Enfermedad inflamatoria intestinal activa (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa);
- Función hepática gravemente deteriorada;
- Insuficiencia renal grave sin diálisis;
- Sangrado gastrointestinal, sangrado cerebrovascular u otros trastornos hemorrágicos;
- Insuficiencia cardíaca grave;
- El meloxicam está contraindicado en el tratamiento del dolor perioperatorio después de una cirugía de revascularización coronaria (CABG).

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Los efectos indeseables pueden minimizarse utilizando la dosis efectiva más baja durante el menor tiempo necesario para controlar los síntomas.

No se debe exceder la dosis diaria máxima recomendada en caso de que el efecto terapéutico sea insuficiente, ni se debe agregar un AINE adicional al tratamiento porque esto puede aumentar la toxicidad sin que se haya demostrado la ventaja terapéutica.

Se deben evitar el uso concomitante de meloxicam tableta orodispersable con otros AINE, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxygenasa-2.

Meloxicam tableta orodispersable no es apropiado para el tratamiento de pacientes que requieren alivio del dolor agudo.

En ausencia de mejoría después de varios días, se debe reevaluar el beneficio clínico del tratamiento.

Se deben buscar antecedentes de esofagitis, gastritis y/o úlcera péptica para asegurar su total curación antes de iniciar el tratamiento con meloxicam. Se debe prestar atención de forma rutinaria a la posible recurrencia en pacientes hospitalizados en tratamiento con meloxicam y con antecedentes de este tipo.

Se debe tener en cuenta el efecto aditivo de los productos administrados concomitantemente que contienen sorbitol (o fructosa) y la ingesta dietética de sorbitol (o fructosa).

La cantidad de sorbitol en medicamentos para uso oral puede afectar la biodisponibilidad de otros medicamentos para uso oral administrados de forma concomitante.

Efectos gastrointestinales

Se han notificado con todos los AINE hemorragias, ulceraciones o perforaciones gastrointestinales, que pueden ser mortales, en cualquier momento durante el tratamiento, con o sin síntomas de advertencia o antecedentes de acontecimientos gastrointestinales graves.

El riesgo de hemorragia, ulceración o perforación gastrointestinal es mayor al aumentar las dosis de AINE, en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente si fue complicada con hemorragia o perforación, y en los ancianos. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la dosis más baja disponible. Se debe considerar la terapia combinada con agentes protectores (por ejemplo, misoprostol o inhibidores de la bomba de protones) para estos pacientes, y también para los pacientes que requieren dosis bajas concomitantes de aspirina u otros medicamentos que probablemente aumenten el riesgo gastrointestinal.

Los pacientes con antecedentes de toxicidad gastrointestinal, especialmente los de edad avanzada, deben informar cualquier síntoma abdominal inusual (especialmente sangrado gastrointestinal), particularmente en las etapas iniciales del tratamiento.

Se recomienda precaución en pacientes que reciben medicamentos concomitantes que podrían aumentar el riesgo de ulceración o sangrado, como la heparina como tratamiento curativo o administrado en ancianos, anticoagulantes como la warfarina u otros fármacos antiinflamatorios no esteroides, incluido el ácido acetilsalicílico administrado en dosis antiinflamatorias (≥ 1 g como toma única o ≥ 3 g como cantidad diaria total).

Cuando se produzca hemorragia o ulceración gastrointestinal en pacientes que reciben comprimidos de meloxicam tableta orodispersable, se debe suspender el tratamiento.

Efectos cardiovasculares y cerebrovasculares

Se requiere un seguimiento y asesoramiento adecuado en pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca congestiva leve a moderada, ya que se ha informado retención de líquidos y edema en asociación con el tratamiento con AINE.

Se recomienda la monitorización clínica de la presión arterial en pacientes con riesgo durante el inicio del tratamiento con meloxicam tabletas orodispersables.

Los ensayos clínicos y los datos epidemiológicos sugieren que el uso de algunos AINE (particularmente en dosis altas y en tratamientos a largo plazo) puede estar asociado con un pequeño aumento del riesgo de eventos trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto del miocardio o accidente cerebrovascular). No hay datos suficientes para excluir tal riesgo para el meloxicam.

Los pacientes con hipertensión no controlada, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular sólo deben ser tratados con meloxicam tableta orodispersable después de una evaluación cuidadosa. Se debe realizar una consideración similar antes de iniciar el tratamiento a largo plazo de pacientes con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (por ejemplo, hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo).

Reacciones cutáneas

Se han notificado muy raramente en asociación con el uso de AINE reacciones cutáneas graves, algunas de ellas mortales, incluidas la dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, y necrólisis epidérmica tóxica. Los pacientes parecen tener mayor riesgo de sufrir estas reacciones al principio del tratamiento: el inicio de la reacción ocurre en la mayoría de los casos dentro del primer mes de tratamiento. Se debe suspender el meloxicam ante la primera aparición de erupción cutánea, lesiones mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Parámetros de la función hepática y renal

Como ocurre con la mayoría de los AINE, se han reportado aumentos ocasionales de los niveles de transaminasas séricas, aumentos de la bilirrubina sérica u otros parámetros de la función hepática, así como aumentos de la creatinina sérica y del nitrógeno ureico en sangre, así como otras alteraciones de laboratorio. La mayoría de estos casos involucraron transiciones y ligeras anomalías. Si alguna de estas anomalías resultara

significativa o persistente, se deberá suspender la administración de meloxicam y realizar las investigaciones apropiadas.

Insuficiencia renal funcional

Los AINE, al inhibir el efecto vasodilatador de las prostaglandinas renales, pueden inducir una insuficiencia renal funcional mediante la reducción de la filtración glomerular. Este evento adverso depende de la dosis. Al inicio del tratamiento, o después del aumento de la dosis, se recomienda una monitorización cuidadosa de la diuresis y la función renal en pacientes con los siguientes factores de riesgo:

- Personas de edad avanzada
- Tratamientos concomitantes como inhibidores de la ECA, antagonistas de la angiotensina II, sartanes, diuréticos (ver sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción)
- Hipovolemia (cualquiera que sea la causa)
- Insuficiencia cardíaca congestiva
- Insuficiencia renal
- Síndrome nefrótico
- Nefropatía lúpica
- Disfunción hepática grave (albúmina sérica <25 g/l o Child-Pughscore 10) ¹

En casos raros, los AINE pueden ser la causa de nefritis intersticial, glomerulonefritis, necrosis medular renal o síndrome nefrótico.

La dosis de meloxicam en pacientes con insuficiencia renal terminal en hemodiálisis no debe ser superior a 7,5 mg. No se requiere reducción de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (es decir, pacientes con un aclaramiento de creatinina superior a 25 ml/min).

Retención de sodio, potasio y agua

La inducción de la retención de sodio, potasio y agua y la interferencia con los efectos natriuréticos de los diuréticos pueden ocurrir con los AINE. Además, puede producirse una disminución del efecto antihipertensivo de los fármacos antihipertensivos.

En consecuencia, como resultado, se puede precipitar o exacerbar edema, insuficiencia cardíaca o hipertensión en pacientes susceptibles. Por lo tanto, es necesaria la monitorización clínica de los pacientes en riesgo.

Hiperpotasemia

La hiperpotasemia puede verse favorecida por la diabetes o por el tratamiento concomitante que se sabe que aumenta el potasio. En tales casos, se debe realizar un control regular de los niveles de potasio.

Las reacciones adversas suelen ser peor toleradas en personas de edad avanzada, frágiles o debilitadas, que por lo tanto requieren un monitoreo cuidadoso. Al igual que con otros AINE, se requiere especial precaución en los ancianos, en quienes las funciones renal, hepática y cardíaca frecuentemente están alteradas. Los ancianos tienen una mayor

frecuencia de reacciones adversas a los AINE, especialmente de los eventos de hemorragia y perforación gastrointestinal, que pueden ser mortales.

Meloxicam tableta orodispersable, como cualquier otro AINE, puede enmascarar síntomas de una enfermedad infecciosa subyacente.

El uso de meloxicam tableta orodispersable, al igual que con cualquier medicamento inhiba la síntesis de ciclooxigenasa/prostaglandinas, puede afectar la fertilidad y no se recomienda en mujeres que intentan concebir. En mujeres que tienen dificultades para concebir o que están siendo sometidas a una investigación sobre infertilidad, se debe considerar la retirada de meloxicam.

Meloxicam tableta orodispersable meloxicam contienen una fuente de fenilalanina: aspartamo (E951) y pueden ser perjudiciales para personas con fenilcetonuria.

Meloxicam tableta orodispersable contienen sorbitol (E420): Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

A partir de la semana 20 de embarazo, el uso de meloxicam puede causar oligohidramnios como resultado de la disfunción renal fetal. Esto puede ocurrir poco después del inicio del tratamiento y generalmente es reversible al suspenderlo. Además, ha habido informes de constricción del conducto arterioso después del tratamiento en el segundo trimestre, la mayoría de los cuales se resolvieron tras la suspensión del tratamiento. Por lo tanto, durante el primer y segundo trimestre del embarazo, no se debe administrar meloxicam a menos que sea claramente necesario. Si una mujer que intenta concebir o durante el primer y segundo trimestre del embarazo usa meloxicam, la dosis debe mantenerse tan baja y la duración del tratamiento tan corta como sea posible. Se debe considerar el monitoreo prenatal para oligohidramnios y constricción del conducto arterioso después de la exposición a meloxicam durante varios días a partir de la semana 20 de gestación. Meloxicam debe suspenderse si se detecta oligohidramnios o constricción del conducto arterioso.

Durante el tercer trimestre del embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer al feto a:

- toxicidad cardiopulmonar (con constricción/cierre prematuro del conducto arterioso e hipertensión pulmonar);
- disfunción renal y a la madre y al neonato, al final del embarazo, a:
- posible prolongación del tiempo de sangrado, un efecto antiagregante que puede ocurrir incluso a dosis muy bajas;
- inhibición de las contracciones uterinas resultando en un trabajo de parto retrasado o prolongado.

En consecuencia, meloxicam está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo.

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar negativamente el embarazo y/o el desarrollo embrio/fetal. Los datos de estudios epidemiológicos sugieren un mayor riesgo de aborto espontáneo y de malformaciones cardíacas y gastrosquisis después del uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas en el embarazo temprano. El riesgo absoluto de malformación cardiovascular aumentó de menos del 1% a aproximadamente el 1.5%. Se cree que el riesgo aumenta con la dosis y la duración de la terapia. En animales, la administración de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas ha mostrado resultar en un aumento de la pérdida pre y post-implantación y letalidad embrio-fetal.

Además, se han reportado incidencias aumentadas de varias malformaciones, incluidas las cardiovasculares, en animales a los que se les administró un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante el período de organogénesis. Durante el primer y segundo trimestre del embarazo, meloxicam no debe administrarse a menos que sea claramente necesario. Si una mujer que intenta concebir o durante el primer y segundo trimestre del embarazo usa meloxicam, la dosis debe mantenerse tan baja y la duración del tratamiento tan corta como sea posible.

Lactancia

Aunque no existe experiencia específica con meloxicam, se sabe que los AINEs pasan a la leche materna. Por lo tanto, no se recomienda su administración en mujeres que están amamantando.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Meloxicam 7.5 no tiene o tiene una influencia insignificante en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No hay estudios específicos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria. Sin embargo, sobre la base del perfil farmacodinámico y las reacciones adversas reportadas, es probable que meloxicam no tenga o tenga una influencia insignificante en estas habilidades. No obstante, cuando se presenten alteraciones visuales o somnolencia, vértigo u otros trastornos del sistema nervioso central, se deben tomar precauciones adicionales.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Oral

POSOLOGÍA

Adultos y adolescentes mayores de 16 años:

Uso oral

- **Exacerbaciones de osteoartritis:** 7.5 mg/día (un comprimido de 7.5 mg); si es necesario, en ausencia de mejoría, la dosis puede aumentarse a 15 mg/día (dos comprimidos de 7.5 mg).
- **Artritis reumatoide:** 15 mg/día (dos comprimidos de 7.5 mg).

Según la respuesta terapéutica, la dosis puede reducirse a 7.5 mg/día (una tableta de 7.5 mg).

Los efectos indeseables pueden minimizarse usando la dosis efectiva más baja durante el menor tiempo necesario para controlar los síntomas. La necesidad de alivio sintomático y la respuesta a la terapia del paciente deben reevaluarse periódicamente, especialmente en pacientes con osteoartritis.

NO EXCEDER LA DOSIS DE 15 MG/DÍA.

Método de administración

Precauciones a tomar antes de manipular o administrar el producto:

Meloxicam tableta orodispersable debe colocarse en la boca sobre la lengua y dejarse disolver lentamente durante cinco minutos (la tableta no debe masticarse ni tragarse sin disolver), antes de tragarse con una bebida de 240 ml de agua.

Se puede usar agua para humedecer la mucosa bucal en pacientes con boca seca.

Poblaciones especiales

Pacientes ancianos y pacientes con mayor riesgo de reacciones adversas.

La dosis recomendada para el tratamiento a largo plazo de la artritis reumatoide en pacientes ancianos es de 7.5 mg por día. Los pacientes con mayor riesgo de reacciones adversas deben comenzar el tratamiento con 7.5 mg por día.

Insuficiencia renal:

En pacientes en diálisis con insuficiencia renal grave, la dosis no debe exceder de 7.5 mg por día. No se requiere reducción de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (es decir, pacientes con un aclaramiento de creatinina superior a 25 ml/min). (Para pacientes con insuficiencia renal grave no dializados, está contraindicado)

Insuficiencia hepática:

No se requiere reducción de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (para pacientes con insuficiencia hepática grave, está contraindicado).

Niños y adolescentes:

Meloxicam tableta orodispersable están contraindicados en niños y adolescentes menores de 16 años.

INTERACCIONES:

Se han realizado estudios de interacción solo en adultos.

Meloxicam se metaboliza en el hígado, principalmente por CYP 2C9 y CYP 3A4. Se debe considerar la posibilidad de interacciones farmacocinéticas entre meloxicam y fármacos que inhiben o se metabolizan por CYP 2C9 y CYP 3A4.

Interacciones farmacodinámicas:

- Otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y ácido acetilsalicílico > 3g/d: la combinación con otros antiinflamatorios no esteroideos, incluido el ácido acetilsalicílico administrado a dosis antiinflamatorias (1g como ingesta única o 3g como cantidad diaria total) no se recomienda.
- Corticosteroides (p. ej., glucocorticoides): El uso concomitante con corticosteroides requiere precaución debido a un mayor riesgo de sangrado o ulceración gastrointestinal.
- Anticoagulantes o heparina administrada en geriatría o a dosis curativas: Riesgo considerablemente aumentado de sangrado, a través de la inhibición de la función plaquetaria y el daño a la mucosa gastroduodenal. Los AINE pueden potenciar los efectos de los anticoagulantes, como la Warfarina.
El uso concomitante de AINE y anticoagulantes o heparina administrada en geriatría o a dosis curativas no se recomienda. En los casos restantes de uso de heparina, se requiere precaución debido al mayor riesgo de sangrado. Es necesario un monitoreo cuidadoso del INR si no es posible evitar dicha combinación.
- Trombolíticos y medicamentos antiplaquetarios: Mayor riesgo de sangrado, a través de la inhibición de la función plaquetaria y el daño a la mucosa gastroduodenal.
- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): Mayor riesgo de sangrado gastrointestinal.
- Diuréticos, inhibidores de la ECA y antagonistas de la angiotensina II: Los AINE pueden reducir el efecto de los diuréticos y otros medicamentos antihipertensivos. En algunos pacientes con función renal comprometida (p. ej., pacientes deshidratados o pacientes ancianos con función renal comprometida), la coadministración de un inhibidor de la ECA o antagonistas de la angiotensina II y agentes que inhiben la ciclooxigenasa puede resultar en un mayor deterioro de la función renal, incluida la posible insuficiencia renal aguda, que suele ser reversible. Por lo tanto, la combinación debe administrarse con precaución, especialmente en los ancianos. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y se debe considerar el monitoreo de la función renal después del inicio de la terapia concomitante y periódicamente después.
- Otros medicamentos antihipertensivos (p. ej., betabloqueantes): En cuanto a estos últimos, puede ocurrir una disminución del efecto antihipertensivo de los betabloqueantes (debido a la inhibición de las prostaglandinas con efecto vasodilatador).
- Inhibidores de la calcineurina (p. ej., ciclosporina, tacrolimus): La nefrotoxicidad de los inhibidores de la calcineurina puede ser potenciada por los AINE a través de los efectos mediados por las prostaglandinas renales. Durante el tratamiento combinado se debe medir la función renal. Se recomienda un monitoreo cuidadoso de la función renal, especialmente en los ancianos.
- Dispositivos intrauterinos: Se ha informado que los AINE disminuyen la eficacia de los dispositivos intrauterinos. Se ha informado previamente una disminución de la eficacia de los dispositivos intrauterinos por los AINE, pero necesita más confirmación.

Interacciones farmacocinéticas (Efecto de meloxicam sobre la farmacocinética de otros medicamentos):

- **Litio:** Se ha informado que los AINE aumentan los niveles de litio en sangre (a través de la disminución de la excreción renal de litio), lo que puede alcanzar valores tóxicos. No se recomienda el uso concomitante de litio y AINE. Si esta combinación parece necesaria, se deben monitorear cuidadosamente las concentraciones plasmáticas de litio durante el inicio, ajuste y retiro del tratamiento con meloxicam.
- **Metotrexato:** Los AINE pueden reducir la secreción tubular de metotrexato, aumentando así las concentraciones plasmáticas de metotrexato. Por esta razón, para los pacientes con altas dosis de metotrexato (más de 15 mg/semana) no se recomienda el uso concomitante de AINE. Se debe considerar el riesgo de una interacción entre las preparaciones de AINE y el metotrexato, también en pacientes con dosis bajas de metotrexato, especialmente en pacientes con función renal comprometida. En caso de que sea necesario un tratamiento combinado, se debe monitorear el recuento sanguíneo y la función renal. Se debe tener precaución en caso de que tanto el AINE como el metotrexato se administren dentro de los 3 días, en cuyo caso los niveles plasmáticos de metotrexato pueden aumentar y causar mayor toxicidad. Aunque la farmacocinética del metotrexato (15 mg/semana) no se vio afectada de manera relevante por el tratamiento concomitante con meloxicam, se debe considerar que la toxicidad hematológica del metotrexato puede amplificarse con el tratamiento con AINE (véase arriba). (Véase la sección 4.8)
- **Colestiramina:** La colestiramina acelera la eliminación de meloxicam al interrumpir la circulación enterohepática, de modo que la depuración de meloxicam aumenta en un 50% y la vida media disminuye a 13 ± 3 horas. Esta interacción tiene importancia clínica.
- No se detectaron interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes con respecto a la administración concomitante de antiácidos, cimetidina y digoxina.

REACCIONES ADVERSAS:

Los datos de ensayos clínicos y epidemiológicos sugieren que el uso de algunos AINEs (particularmente a altas dosis y en tratamientos prolongados) puede asociarse con un pequeño aumento del riesgo de eventos trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular).

Se han reportado edemas, hipertensión e insuficiencia cardíaca en asociación con el tratamiento con AINEs. Los eventos adversos más comúnmente observados son de naturaleza gastrointestinal. Pueden ocurrir úlceras pépticas, perforación o hemorragia gastrointestinal, a veces fatales, particularmente en personas mayores. Se han reportado náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, dispepsia, dolor abdominal, melenas, hematemesis, estomatitis ulcerosa, exacerbación de colitis y enfermedad de Crohn después de la administración. Con menos frecuencia se ha observado gastritis.

Las frecuencias de las reacciones adversas a los medicamentos indicadas a continuación se basan en las ocurrencias correspondientes de eventos adversos reportados en 27 ensayos clínicos con una duración del tratamiento de al menos 14 días. La información se basa en ensayos clínicos que involucraron a 15,197 pacientes que fueron tratados con

dosis diarias orales de 7.5 o 15 mg de tabletas o cápsulas de meloxicam durante un período de hasta un año.

Se incluyen las reacciones adversas a los medicamentos que se han identificado como resultado de informes recibidos en relación con la administración del producto comercializado.

Las reacciones adversas se han clasificado bajo títulos de frecuencia utilizando la siguiente convención: Muy común ($> 1/10$); común ($> 1/100$, $< 1/10$); poco común ($> 1/1000$, $< 1/100$); rara ($> 1/10000$, $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10000$). Estas se presentan a continuación:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

- Poco común: Anemia
- Rara: Recuento anormal de sangre (incluyendo el recuento diferencial de glóbulos blancos), leucopenia, trombocitopenia
- Se han reportado casos muy raros de agranulocitosis

Trastornos del sistema inmunológico

- Poco común: Hipersensibilidad, reacciones alérgicas distintas de las reacciones anafilácticas o anafilactoides
- Desconocida: Reacción anafiláctica, reacción anafilactoide

Trastornos psiquiátricos

- Rara: Alteración del estado de ánimo, pesadillas
- Desconocida: Estado de confusión, desorientación

Trastornos del sistema nervioso

- Común: Dolor de cabeza
- Poco común: Mareos, somnolencia

Trastornos oculares

- Rara: Trastornos visuales, incluyendo visión borrosa; conjuntivitis

Trastornos del oído y del laberinto

- Poco común: Vértigo
- Rara: Tinnitus

Trastornos cardíacos

- Rara: Palpitaciones
- Se ha reportado insuficiencia cardíaca en asociación con el tratamiento con AINEs.

Trastornos vasculares

- Poco común: Aumento de la presión arterial, rubor

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

- Rara: Asma en individuos alérgicos a la aspirina u otros AINEs

Trastornos gastrointestinales

- **Muy común:** Dispepsia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, estreñimiento, flatulencia, diarrea
- **Poco común:** Hemorragia gastrointestinal oculta o macroscópica, estomatitis, gastritis, eructos
- **Rara:** Colitis, úlcera gastroduodenal, esofagitis
- **Muy rara:** Perforación gastrointestinal
- **Desconocida:** Pancreatitis

La hemorragia, ulceración o perforación gastrointestinal puede ser a veces grave y potencialmente fatal, especialmente en ancianos

Trastornos hepato biliares

- **Poco común:** Trastorno de la función hepática (p.ej. aumento de transaminasas o bilirrubina)
- **Muy rara:** Hepatitis

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

- **Poco común:** Angioedema, prurito, erupción
- **Rara:** Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, urticaria
- **Muy rara:** Dermatitis bullosa, eritema multiforme
- **Desconocida:** Reacción de fotosensibilidad

Trastornos renales y urinarios

- **Poco común:** Retención de sodio y agua, hiperpotasemia, prueba de función renal anormal (aumento de creatinina sérica y/o urea sérica)
- **Muy rara:** Insuficiencia renal aguda, en particular en pacientes con factores de riesgo

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

- **Poco común:** Edema incluyendo edema de las extremidades inferiores

Información caracterizando reacciones adversas graves y/o frecuentes individuales

Se han reportado casos muy raros de agranulocitosis en pacientes tratados con meloxicam y otros fármacos potencialmente mielotóxicos.

Reacciones adversas que aún no se han observado en relación con el producto, pero que se aceptan generalmente como atribuibles a otros compuestos de la clase

Lesión renal orgánica probablemente resultando en insuficiencia renal aguda: se han reportado casos muy raros de nefritis intersticial, necrosis tubular aguda, síndrome nefrótico y necrosis papilar.

Sobredosis

Los síntomas tras una sobredosis aguda de AINEs suelen limitarse a letargo, somnolencia, náuseas, vómitos y dolor epigástrico, que generalmente son reversibles con cuidado de apoyo. Puede ocurrir hemorragia gastrointestinal. La intoxicación grave puede resultar en

hipertensión, insuficiencia renal aguda, disfunción hepática, depresión respiratoria, coma, convulsiones, colapso cardiovascular y paro cardíaco. Se han reportado reacciones anafilactoides con la ingestión terapéutica de AINEs y pueden ocurrir tras una sobredosis.

Los pacientes deben ser manejados con cuidados sintomáticos y de apoyo tras una sobredosis de AINEs. La eliminación acelerada de meloxicam mediante dosis orales de 4 g de colestiramina administradas tres veces al día se demostró en un ensayo clínico.

CONDICION DE VENTA:
Con formula facultativa

NORMA FARMACOLÓGICA: 5.2.0.0.N10

Finalmente, el interesado deberá ajustar el inserto, a lo aprobado en el presente concepto.

3.1.13.13 GABAPENTINA

Expediente : 20006313 / 20006314 / 19905371
Radicado : 20221229461 / 20221229465 / 20221229469
Fecha : 30/09/2022
Interesado : Pfizer S.A.S

Solicitud: el Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar acerca de la información farmacológica para los productos de la referencia, por cuanto, no se evidencian conceptos en acta.

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo GABAPENTINA en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

Composición:

Cada cápsula contiene 300 mg de gabapentina

Cada cápsula contiene 400 mg de gabapentina

Cada tableta contiene 600 mg de gabapentina

Forma farmacéutica:

Cápsula

Tableta recubierta

INDICACIONES:

Anticonvulsivante, útil como alternativa y coadyuvante en el tratamiento de crisis parciales complejas y generalizadas refractarias a otros anticonvulsivantes convencionales. Adyuvante en el manejo de dolor neuropático

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la gabapentina o alguno de los componentes de la fórmula. No se administre durante el embarazo o cuando se sospecha su existencia, ni durante el período de la lactancia a menos que el médico lo indique. No administrar en menores de 12 años de edad. Con el consumo de este medicamento puede haber ideas de autolesión o suicidio. Producto de uso delicado.

Precauciones y advertencias:

Gabapentina puede producir depresión respiratoria severa, por lo que debe vigilarse la presencia de signos como dificultad para respirar, aumento de la frecuencia respiratoria, confusión o cansancio extremo durante el tratamiento.

El uso del medicamento conlleva al aumento del riesgo de autolesión, ideación suicida o suicidio

Tenga especial cuidado con GABAPENTINA:

Ideaciones y comportamientos de suicidio han sido reportadas en pacientes tratados con agentes antiepilépticos en varias indicaciones. Un meta-análisis de estudios controlados con placebo, randomizados, de drogas antiepilépticas, también ha mostrado un pequeño aumento del riesgo de ideaciones y comportamientos de suicidio. El mecanismo de este riesgo no es conocido y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento del riesgo para gabapentina.

Por esta razón, los pacientes deben ser monitoreados para signos de ideaciones y comportamientos de suicidio, y se debe considerar el tratamiento adecuado. Se debe recomendar a los pacientes (y cuidadores de pacientes) recurrir a la asesoría de un médico si se presentan signos de ideación o comportamiento de suicidio.

Si un paciente desarrolla pancreatitis aguda durante el tratamiento con gabapentina, se debe considerar la discontinuación de gabapentina.

Si bien no hay evidencias de crisis de rebote con gabapentina, el retiro abrupto de los anticonvulsivantes en pacientes epilépticos puede precipitar el estado epiléptico.

Tal como ocurre con otros productos medicinales antiepilépticos, algunos pacientes pueden presentar un aumento en la frecuencia de las crisis o el inicio de nuevos tipos de crisis con gabapentina.

Tal como ocurre con otros antiepilépticos, los intentos de retirar los antiepilépticos concomitantes en pacientes refractarios al tratamiento que están tomando más de un antiepiléptico, para llegar a la monoterapia de gabapentina, tienen una baja tasa de éxito. Gabapentina no es considerada efectiva contra las crisis epilépticas generalizadas primarias como las ausencias y pueden agravar esas convulsiones en algunos pacientes. Por esta razón, gabapentina debe ser usada con cautela en pacientes con crisis mixtas que incluyan ausencias.

El tratamiento con Gabapentina ha sido asociado con mareo y somnolencia, las cuales pueden incrementar la ocurrencia de accidentes (caídas) en la población mayor. Han habido también reportes de post-mercadeo de pérdida de conciencia, confusión y deterioro mental. Por lo tanto, los pacientes deben ser advertidos de ejercer precaución hasta que estén familiarizados con los efectos potenciales de este medicamento.

Los pacientes que requieran tratamiento concomitante con opioides deben ser cuidadosamente observados para identificar señales de depresión del sistema nervioso central (SNC) como somnolencia, sedación y depresión respiratoria. Pacientes que usan gabapentina y morfina concomitantemente pueden experimentar incrementos en las concentraciones de gabapentina. Las dosis de gabapentina u opioide deben reducirse apropiadamente.

Gabapentina ha sido asociado con depresión respiratoria severa. Pacientes con funciones respiratorias comprometidas, enfermedades respiratorias o neurológicas, discapacidad renal, uso concomitante de depresores del SNC y pacientes de tercera edad podrían estar en mayor riesgo de experimentar esta reacción adversa severa. Ajustes de dosis pueden ser necesarios en estos pacientes.

No se han realizado estudios sistemáticos en pacientes de 65 años o más con gabapentina. En un estudio doble ciego en pacientes con dolor neuropático, se presentó somnolencia, edema periférico y astenia con un porcentaje un poco mayor en pacientes con 65 o más de edad que en pacientes más jóvenes. A parte estos hallazgos, las investigaciones clínicas en este grupo etario no indican un perfil de eventos adversos diferente del observado en pacientes más jóvenes.

Los efectos de la terapia de largo término (más de 36 semanas) de gabapentina en el aprendizaje, inteligencia y desarrollo de los niños no han sido adecuadamente estudiados. Los beneficios de la terapia prolongada deben, por esta razón, sopesarse frente a los riesgos potenciales de esa terapia.

Se han reportado casos de abuso y dependencia en las bases de datos de post-mercadeo. Los pacientes deben ser evaluados cuidadosamente por historia de abuso de drogas y observarlos para identificar posibles signos de abuso de gabapentina, por ejemplo, alteración del comportamiento, escalamiento progresivo de la dosis y desarrollo de tolerancia.

Rash por medicamentos con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS):

Se han reportado casos severos de hipersensibilidad sistémica, con riesgo para la vida, como el rash de droga con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) en pacientes que tomaron drogas antiepilépticas, incluyendo gabapentina.

Es importante señalar que ciertas manifestaciones tempranas de hipersensibilidad como la fiebre y la linfadenopatía, pueden estar presentes a pesar de que el rash no sea evidente. Si esos signos o síntomas están presentes, el paciente debe ser evaluado

inmediatamente. Gabapentina debe ser discontinuada si no se puede establecer una etiología alternativa para los signos o síntomas.

Gabapentina puede generar anafilaxis. Entre los signos y síntomas reportados se incluye dificultad para respirar, hinchazón de los labios, garganta y lengua, e hipotensión que requieren tratamiento inmediato. Los pacientes deben ser aconsejados para interrumpir gabapentina y buscar atención médica inmediata en caso de que experimenten signos o síntomas de anafilaxis.

Pruebas de laboratorio:

Se pueden obtener resultados de falsos positivos en la determinación semi-cuantitativa de la proteína total en la orina por prueba de varilla. Por esta razón, se recomienda verificar ese resultado positivo obtenido por prueba de varilla usando otros métodos basados en un principio analítico distinto como sea el método turbidimétrico de Biuret o el método de fijación de colorante, o entonces usar estos métodos alternativos desde un principio.

Toma de otros medicamentos:

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente algún otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta. No son de esperar interacciones cuando se toma Gabapentina al mismo tiempo con anticonceptivos orales basados en la noretisterona y/o el etinilestradiol.

Hay reportes espontáneos y casos en la literatura de depresión respiratoria y/o sedación asociada con gabapentina y uso de opioides. En algunos de esos reportes, los autores consideran esto como algo que concierne y es específico para la combinación de gabapentina y opioides, particularmente en pacientes mayores.

En un estudio con voluntarios sanos (N=12), en el que una cápsula de 60 mg de liberación controlada de morfina fue administrada 2 horas antes de 600 mg de gabapentina, el AUC medio de gabapentina aumentó en un 44% comparado con gabapentina administrada sin morfina. Por esta razón, los pacientes que requieren tratamiento concomitante con opioides deben ser cuidadosamente monitoreados para signos de depresión del SNC como la somnolencia, y la dosis de gabapentina o morfina debe ser reducida apropiadamente.

No hay interacción entre gabapentina y fenobarbital, fenitoína, ácido valproico o carbamazepina.

Las farmacocinéticas de gabapentina de estado estacionario son similares para sujetos saludables y pacientes con epilepsia que reciben estos agentes antiepilépticos.

La coadministración de gabapentina con contraceptivos orales con noretindrona y/o etinil estradiol, no influye las farmacocinéticas de estado estacionario de ninguno de los componentes.

La coadministración de gabapentina con antiácidos con contenido de aluminio y magnesio reduce la biodisponibilidad de gabapentina en hasta un 24%. Se recomienda tomar gabapentina no menos de 2 horas antes de la administración de un antiácido.

La excreción renal de gabapentina no resulta alterada por probenecid.

Una pequeña disminución en la excreción renal de gabapentina que se observa cuando esta es coadministrada con cimetidina probablemente no reviste importancia clínica.

Toma de GABAPENTINA con alimentos o bebidas:

La ingesta de alcohol o de otros medicamentos que afectan al sistema nervioso central puede acentuar los efectos colaterales de Gabapentina, tales como la somnolencia o la incapacidad para coordinar movimientos musculares (ataxia).

La ingestión de alimentos carece de efectos sobre los efectos propios de Gabapentina

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Embarazo

Riesgo relacionado con la epilepsia y los fármacos antiepilépticos (FAE) en general

A las mujeres en edad fértil, especialmente a aquellas que están planeando o están embarazadas, se les debe dar asesoramiento cuidadoso sobre el riesgo para el feto tanto de las convulsiones como del tratamiento antiepiléptico. Se debe reevaluar la necesidad de tratamiento antiepiléptico cuando una mujer esté considerando quedarse embarazada. En mujeres tratadas por epilepsia, se debe evitar la interrupción brusca del tratamiento antiepiléptico porque puede provocar un resurgimiento de las convulsiones, lo que podría tener consecuencias graves tanto para la madre como para el niño. Se debe favorecer la implementación de la monoterapia cuando sea posible, porque el tratamiento con varios FAE podría asociarse con un mayor riesgo de malformaciones congénitas en comparación con la monoterapia, dependiendo del antiepiléptico utilizado.

Riesgo de gabapentina

La gabapentina atraviesa la barrera placentaria.

Los datos de un estudio observacional en los países nórdicos que incluyó más de 1.700 embarazos expuestos a gabapentina durante el primer trimestre no revelaron un mayor riesgo de defectos congénitos importantes en la población pediátrica expuesta a gabapentina en comparación con la población pediátrica expuesta a pregabalina, lamotrigina combinada con pregabalina o lamotrigina. De manera similar, no se observó un mayor riesgo de trastornos del desarrollo neurológico en la población pediátrica expuesta a gabapentina durante el embarazo. En los recién nacidos de mujeres expuestas a gabapentina, hubo datos limitados sobre un mayor riesgo de bajo peso al nacer y parto prematuro, pero no de muerte fetal, tamaño pequeño para la edad gestacional, puntaje de Apgar de bajo peso al nacer a los 5 minutos o microcefalia.

Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva.

La gabapentina se puede tomar durante el primer trimestre del embarazo si es clínicamente necesario.

Se han notificado casos de síndrome de abstinencia neonatal en recién nacidos expuestos en el útero a gabapentina. La exposición concomitante a gabapentina y opioides durante el embarazo puede aumentar el riesgo de síndrome de abstinencia neonatal. Se debe vigilar cuidadosamente a los recién nacidos.

Lactancia

La gabapentina pasa a la leche materna. Dado que se desconoce el efecto en el lactante, gabapentina debe administrarse con precaución a la madre en período de lactancia. La gabapentina sólo debe utilizarse en madres lactantes si los beneficios superan claramente los riesgos.

Fertilidad

No se han observado efectos sobre la fertilidad en estudios con animales.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

Gabapentina puede tener una influencia pequeña o moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. La gabapentina actúa sobre el sistema nervioso central y puede provocar somnolencia, mareos u otros síntomas relacionados. Aunque sean de intensidad leve o moderada, estos efectos secundarios podrían ser potencialmente peligrosos en pacientes que conducen o utilizan máquinas. Este es especialmente el caso al inicio del tratamiento y después de cada aumento de dosis.

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario:

Dosis

Para todas las indicaciones, en la Tabla 1 se describe un cronograma de titulación para iniciar el tratamiento. Se recomienda para adultos y adolescentes a partir de 12 años. Las instrucciones de dosificación para niños menores de 12 años se proporcionan en una subsección separada más adelante en esta sección.

tabla 1		
CRONOGRAMA DE DOSIFICACIÓN – TITULACIÓN INICIAL		
Día 1	Día 2	Día 3
300 mg una vez al día	300 mg dos veces al día	300 mg tres veces al día

Interrupción de gabapentina

Si es necesario suspender la gabapentina, se recomienda, según la práctica clínica actual, hacerlo de forma gradual durante al menos una semana, independientemente de la indicación.

Epilepsia

La epilepsia generalmente requiere un tratamiento a largo plazo. La dosis la determina individualmente el médico tratante en función de la tolerabilidad y eficacia.

Adultos y adolescentes

En los ensayos clínicos, el rango de dosis eficaz fue de 900 a 3600 mg/día. El tratamiento puede iniciarse ajustando la dosis, como se describe en la Tabla 1, o mediante la administración de 300 mg tres veces al día (TID) el día 1. Posteriormente, dependiendo de la respuesta y la tolerancia del paciente, la dosis puede aumentarse en incrementos de 300 mg. mg/día cada 2-3 días hasta una dosis máxima de 3.600 mg/día. En algunos pacientes puede ser apropiado un ajuste de la dosis de gabapentina más lento. El tiempo mínimo para alcanzar una dosis de 1.800 mg/día es de una semana, para llegar a 2.400 mg/día es de 2 semanas en total y para llegar a 3.600 mg/día es de 3 semanas en total. Dosis de hasta 4.800 mg/día fueron bien toleradas en estudios clínicos abiertos a largo plazo. La dosis diaria total debe dividirse en tres tomas y el intervalo máximo entre dosis no debe exceder las 12 horas para evitar el resurgimiento de las convulsiones.

Niños a partir de 6 años

La dosis inicial debe estar entre 10 y 15 mg/kg/día y la dosis efectiva se alcanza aumentando la titulación durante un período de aproximadamente tres días. La dosis eficaz de gabapentina en niños de 6 años o más es de 25 a 35 mg/kg/día. En un estudio clínico a largo plazo, dosis de hasta 50 mg/kg/día fueron bien toleradas. La dosis diaria total debe dividirse en tres tomas y el intervalo máximo entre dosis no debe exceder las 12 horas.

No es necesario controlar las concentraciones plasmáticas de gabapentina para optimizar el tratamiento con gabapentina. Además, la gabapentina se puede utilizar en combinación con otros fármacos antiepilépticos sin temor a un posible cambio en las concentraciones plasmáticas de gabapentina o en las concentraciones séricas de otros fármacos antiepilépticos.

Dolor neuropático periférico

Adultos

El tratamiento puede iniciarse ajustando la dosis, como se describe en la Tabla 1. De lo contrario, la dosis inicial puede ser de 900 mg/día dividida en tres dosis iguales. A partir de entonces, dependiendo de la respuesta y la tolerancia del paciente, la dosis se puede aumentar en incrementos de 300 mg/día cada 2-3 días hasta una dosis máxima de 3600 mg/día. En algunos pacientes puede ser apropiado un ajuste de la dosis de gabapentina más lento. El tiempo mínimo para alcanzar una dosis de 1.800 mg/día es de una semana, para llegar a 2.400 mg/día es de 2 semanas en total y para llegar a 3.600 mg/día es de 3 semanas en total.

En el tratamiento del dolor neuropático periférico, como la neuropatía diabética y la neuralgia posherpética, no se han estudiado la eficacia y la seguridad durante períodos de tratamiento superiores a 5 meses en estudios clínicos. Si un paciente debe ser tratado

durante más de 5 meses por dolor neuropático periférico, el médico tratante debe evaluar la condición clínica del paciente y determinar la necesidad de tratamiento adicional.

Instrucciones para todas las indicaciones.

En pacientes en mal estado general, es decir, con bajo peso corporal, después de un trasplante de órganos, etc., la dosis debe ajustarse más lentamente, utilizando dosis más bajas o dosis más largas entre aumentos de dosis.

Personas mayores (mayores de 65 años)

Los pacientes de edad avanzada pueden requerir un ajuste de dosis debido a la disminución de la función renal relacionada con la edad (ver Tabla 2). La somnolencia, el edema periférico y la astenia pueden ser más frecuentes en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

Se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (como se describe en la Tabla 2) y/o en pacientes sometidos a hemodiálisis. La cápsula de gabapentina de 100 mg se puede utilizar para cumplir con las recomendaciones posológicas en pacientes con insuficiencia renal.

Tabla 2	
DOSIS DE GABAPENTINA EN ADULTOS SEGÚN LA FUNCIÓN RENAL	
Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Dosis diaria total ^a (mg/día)
≥80	900-3.600
50-79	600-1.800
30-49	300-900
15-29	150 ^b 600
15 ^c <	^b 150 -300

^a La dosis diaria total debe administrarse en tres dosis separadas. Las dosis reducidas se aplican a personas con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 79 ml/min).

^b La dosis diaria de 150 mg debe administrarse como la de 300 mg en días alternos.

^c Para pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 ml/min, la dosis diaria debe reducirse proporcionalmente al aclaramiento de creatinina (por ejemplo, los pacientes con un aclaramiento de creatinina de 7,5 ml/min deben recibir la mitad de la dosis diaria que reciben los pacientes con un aclaramiento de creatinina de 15 ml/min).

Uso en pacientes en hemodiálisis.

Para pacientes anúricos en hemodiálisis que nunca han sido tratados con gabapentina, se recomienda comenzar con una dosis de carga de 300 a 400 mg y luego administrar de 200 a 300 mg de gabapentina después de cada 4 horas de hemodiálisis. En los días sin diálisis, no se debe administrar gabapentina.

Para pacientes con insuficiencia renal sometidos a hemodiálisis, la dosis de mantenimiento de gabapentina debe basarse en las recomendaciones posológicas de la

Tabla 2. Además de la dosis de mantenimiento, se recomienda una dosis adicional de 200 a 300 mg después de cada 4 horas de hemodiálisis.

Interacciones:

Se han notificado espontáneamente y también existen en la literatura casos de depresión respiratoria, sedación y muerte asociados con el uso concomitante de gabapentina y depresores del SNC, incluidos los opioides. En algunos de estos casos, los autores consideraron que la asociación de gabapentina con opioides era de particular preocupación en personas frágiles, en ancianos, en pacientes con enfermedades respiratorias subyacentes graves, en pacientes en polifarmacia y en aquellos con trastornos por abuso de sustancias.

Morfina

En un estudio en voluntarios sanos (N=12), cuando se administró una cápsula de 60 mg de morfina de liberación prolongada 2 horas antes de una cápsula de 600 mg de gabapentina, el AUC medio de gabapentina aumentó en un 44 % en comparación con el de gabapentina administrada sin morfina. Por lo tanto, es necesario vigilar estrechamente a los pacientes que requieren tratamiento concomitante con opioides para detectar signos de depresión del SNC, como somnolencia, sedación y depresión respiratoria, y se debe reducir la dosis de gabapentina u opioides en consecuencia.

No se han observado interacciones entre gabapentina y fenobarbital, fenitoína, ácido valproico o carbamazepina.

Los parámetros farmacocinéticos en estado estacionario de gabapentina son similares en sujetos sanos y pacientes epilépticos que reciben estos agentes antiepilépticos.

La administración concomitante de gabapentina y anticonceptivos orales que contienen noretindrona y/o etinilestradiol no altera los parámetros farmacocinéticos en estado estacionario de ninguno de los productos.

La administración concomitante de gabapentina con antiácidos que contienen aluminio y magnesio puede reducir la biodisponibilidad de gabapentina hasta en un 24%. Se recomienda tomar gabapentina no antes de dos horas después de tomar un antiácido.

La excreción renal de gabapentina no se ve afectada por el probenecid.

No se espera que la ligera disminución en la excreción renal de gabapentina observada con la administración concomitante de cimetidina tenga ningún impacto clínico.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas observadas durante los estudios clínicos en epilepsia (en combinación y en monoterapia) y en dolor neuropático se han agrupado en una única lista a continuación, por clase y frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raro ($< 1/10.000$).

1/10.000). Cuando se observó una reacción adversa con diferentes frecuencias en los estudios clínicos, se le asignó la frecuencia más alta.

Las reacciones adversas notificadas después de la comercialización (en cursiva en la lista siguiente) se mencionan con una frecuencia indeterminada (no se puede estimar en función de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Infecciones e infestaciones

Muy común: infección viral.

Frecuentes: neumonía, infección respiratoria, infección del tracto urinario, infección, otitis media.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático.

Frecuentes: leucopenia.

Indeterminado: trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: reacciones alérgicas (por ejemplo, urticaria).

Frecuencia no conocida: síndrome de hipersensibilidad (reacción sistémica con presentación variada que puede incluir fiebre, erupción cutánea, hepatitis, linfadenopatía, eosinofilia y, a veces, otros signos y síntomas), anafilaxia.

Trastornos del metabolismo y la nutrición.

Comunes: anorexia, aumento del apetito.

Poco frecuentes: hiperglucemia (observada más comúnmente en pacientes con diabetes).

Raras: hipoglucemia (observada más comúnmente en pacientes con diabetes).

Indeterminado: hiponatremia.

Condiciones psiquiátricas

Comunes: agresión, confusión y labilidad emocional, depresión, ansiedad, nerviosismo, trastorno del pensamiento.

Poco frecuentes: inquietud.

Indeterminado: ideación suicida, alucinaciones, drogodependencia.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: somnolencia, mareos, ataxia.

Frecuentes: convulsiones, hipercinesia, disartria, amnesia, temblor, insomnio, dolor de cabeza, alteraciones sensoriales como parestesia, hipoestesia, trastornos de coordinación, nistagmo, reflejos aumentados, disminuidos o ausentes.

Poco frecuentes: hipocinesia, alteración de las facultades mentales.

Raros: pérdida del conocimiento.

Frecuencia no conocida: otros movimientos anormales (por ejemplo: coreoatetosis, discinesia, distonía).

Condiciones oculares

Frecuentes: alteraciones visuales como ambliopía, diplopía.

Trastornos del oído y del laberinto

Frecuentes: mareos.

Indeterminado: tinnitus.

Enfermedades del corazón

Poco frecuentes: palpitaciones.

Trastornos vasculares

Frecuentes: hipertensión arterial, vasodilatación.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.

Frecuentes: disnea, bronquitis, faringitis, tos, rinitis.

Raros: depresión respiratoria.

Desórdenes gastrointestinales

Frecuentes: vómitos, náuseas, anomalías dentales, gingivitis, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, estreñimiento, sequedad de boca o garganta, flatulencia.

Poco frecuentes: disfagia.

Indeterminado: pancreatitis.

Trastornos hepato biliares

Indeterminado: hepatitis, ictericia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.

Comunes: edema facial, púrpura, descrita con mayor frecuencia como hematomas resultantes de un trauma físico, erupción cutánea, prurito y acné.

Frecuencia no conocida: síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, angioedema, eritema multiforme, alopecia, erupción con eosinofilia y síntomas sistémicos.

Condiciones musculoesqueléticas y sistémicas.

Frecuentes: artralgia, mialgia, dolor de espalda, contracciones musculares involuntarias.

Indeterminado: rabdomiolisis, mioclono.

Trastornos del riñón y del tracto urinario

Frecuencia no conocida: insuficiencia renal aguda, incontinencia urinaria.

Trastornos del sistema reproductivo y de la mama.

Común: impotencia.

Indeterminado: aumento de los senos, ginecomastia, trastornos sexuales (incluidos cambios en la libido, trastornos de la eyaculación y anorgasmia).

Desórdenes generales y condiciones administrativas del sitio

Muy frecuentes: fatiga, fiebre.

Frecuentes: edema periférico, alteraciones de la marcha, astenia, dolor, malestar, enfermedad similar a la gripe.

Poco frecuentes: edema generalizado.

Frecuencia no conocida: síndrome de abstinencia*, dolor en el pecho. Se han informado muertes repentinas e inexplicables, pero no se ha establecido una relación causal con el tratamiento con gabapentina.

Investigaciones

Frecuentes: disminución del recuento de glóbulos blancos, aumento de peso.

Poco frecuentes: elevaciones de las enzimas hepáticas (SGOT (AST), SGPT (ALT)) y bilirrubina.

Indeterminado: creatinfosfoquinasa elevada en sangre.

Lesiones, intoxicaciones y complicaciones procesales.

Comunes: lesiones accidentales, fracturas, abrasión.

Poco frecuentes: caída.

*Después de suspender el tratamiento a corto o largo plazo con gabapentina, se han observado síntomas de abstinencia. Los síntomas de abstinencia pueden aparecer poco después de suspender el tratamiento, generalmente dentro de las 48 horas. Los síntomas notificados con más frecuencia son: ansiedad, insomnio, náuseas, dolor, hiperhidrosis, temblor, dolor de cabeza, depresión, sensación anormal, mareos y malestar. La aparición de síntomas de abstinencia después de suspender gabapentina puede indicar dependencia del fármaco. Se debe informar al paciente de esto al inicio del tratamiento. Si se debe suspender el tratamiento con gabapentina, se recomienda hacerlo gradualmente durante un período mínimo de 1 semana, independientemente de la indicación.

Se han notificado casos de pancreatitis aguda durante el tratamiento con gabapentina. La causalidad con gabapentina no está clara.

En pacientes sometidos a hemodiálisis debido a insuficiencia renal terminal, se han notificado casos de miopatía con creatina quinasa elevada.

Sólo en estudios clínicos en niños se han notificado infecciones respiratorias, otitis media, convulsiones y bronquitis. En estudios clínicos en niños, también se han notificado con frecuencia comportamientos agresivos e hipercinesias.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 19.9.0.0 N10.

3.1.13.14 DARUNAVIR

Expediente : 20243293
Radicado : 20221280985
Fecha : 30/12/2022

Interesado : AUROBINDO PHARMA LIMITED / Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química Importados

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química Importados solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre la información farmacológica contenida en el inserto del producto DARUDAVIZ 800. Así mismo, solicita concepto frente a la inclusión del producto de la referencia en norma farmacológica.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora indica que, la presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo DARUNAVIR en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

Concentración:

Cada tableta contiene darunavir propilenglicolato equivalente a darunavir 600 mg

Cada tableta contiene darunavir propilenglicolato equivalente a darunavir 800 mg

Forma farmacéutica:

Tableta recubierta

Indicaciones:

Darunavir coadministrado con baja dosis de ritonavir está indicado en combinación con otros productos medicinales antirretrovirales para el tratamiento de pacientes con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (HIV-1).

Darunavir coadministrado con cobicistat está indicado en combinación con otros productos medicinales antirretrovirales para el tratamiento de infección por virus de inmunodeficiencia humana (HIV-1).

Darunavir en tabletas de 400 mg y 800 mg puede ser utilizado para suministrar regímenes de dosificación apropiada para el tratamiento de infección por hiv-1 en pacientes adultos y pediátricos a partir de la edad de 3 años y por lo menos 40 kg de peso corporal quienes no se han expuesto previamente a terapia antirretroviral (ART).

Experimentaron ART sin ninguna mutación asociada a resistencia a Darunavir (DRV-RAMs) y quienes presentan RNA de HIV-1 en plasma < 100,000 copias/ml y recuento de células CD4+ ≥ 100 células x 106/l. Al decidir el inicio del tratamiento con darunavir en tales pacientes que experimentaron ART, los ensayos genotípicos deberían guiar el uso de darunavir.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child Pugh).

Coadministración con cualquiera de los siguientes medicamentos, debido a la disminución esperada de las concentraciones plasmáticas de darunavir, ritonavir y cobicistat y al riesgo de pérdida del efecto terapéutico.

Esto se aplica a darunavir potenciado con ritonavir o cobicistat:

- La combinación lopinavir/ritonavir.
- Inductores potentes de CYP3A como rifampicina y preparados a base de hierbas que contienen hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*). La administración concomitante puede disminuir las concentraciones plasmáticas de darunavir, ritonavir y cobicistat, lo que puede provocar la pérdida del efecto terapéutico y el desarrollo de resistencia.

Esto se aplica a darunavir potenciado con cobicistat y no con ritonavir:

- Darunavir potenciado con cobicistat es más sensible a la inducción de CYP3A que darunavir potenciado con ritonavir. El uso concomitante con inductores potentes de CYP3A está contraindicado ya que pueden disminuir la exposición a cobicistat y darunavir y provocar la pérdida del efecto terapéutico. Los inductores potentes de CYP3A incluyen, por ejemplo, carbamazepina, fenobarbital y fenitoína.

Darunavir, potenciado por ritonavir o cobicistat, inhibe la eliminación de sustancias activas cuyo aclaramiento depende en gran medida del CYP3A, lo que provoca un aumento de la exposición al fármaco coadministrado. Por lo tanto, está contraindicada la administración concomitante con estos medicamentos en los que un aumento de las concentraciones plasmáticas se asocia con efectos adversos graves y/o potencialmente mortales (esto se aplica a darunavir potenciado con ritonavir o cobicistat). Estas sustancias activas incluyen, por ejemplo:

- alfuzosina
- amiodarona, bepridil, dronedarona, ivabradina, quinidina, ranolazina
- astemizol, terfenadina
- colchicina cuando se utiliza en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática
- derivados del cornezuelo de centeno (por ejemplo, dihidroergotamina, ergometrina, ergotamina, metilergonovina)
- elbasvir/grazoprevir
- cisaprida
- dapoxetina
- domperidona
- naloxegol
- lurasidona, pimozida, quetiapina, sertindol
- triazolam, midazolam administrado por vía oral
- sildenafil - cuando se usa en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar, avanafil
- simvastatina, lovastatina y lomitapida
- diabigatrán, ticagrelor

Precauciones y advertencias:

Es aconsejable evaluar periódicamente la respuesta virológica. En caso de ausencia o pérdida de respuesta virológica se deberá realizar una prueba de resistencia.

Darunavir 800 mg siempre debe administrarse por vía oral con cobicistat o una dosis baja de ritonavir, como refuerzo farmacocinético y en combinación con otros antirretrovirales. Por lo tanto, se debe consultar el Resumen de Características del Producto de cobicistat o ritonavir, si corresponde, antes de iniciar el tratamiento con DARUNAVIR.

El aumento de la dosis de ritonavir en comparación con la recomendada no cambió significativamente las concentraciones de darunavir. No se recomienda cambiar la dosis de cobicistat o ritonavir.

Darunavir se une predominantemente a la glicoproteína ácida α_1 . Esta unión a proteínas depende de la concentración, lo que indica la saturación de la unión. Por lo tanto, no se puede excluir el desplazamiento de proteínas de fármacos fuertemente unidos a la glicoproteína ácida α_1 .

Pacientes tratados previamente con TAR: dosis una vez al día

En pacientes pretratados con TAR, darunavir en combinación con cobicistat o dosis bajas de ritonavir una vez al día no debe usarse en pacientes con una o más mutaciones asociadas con la resistencia a darunavir (DRV-RAM) o que tengan un nivel plasmático de ARN del VIH-1 ≥ 100.000 copias/ml o un recuento de CD4+ $< 100 \times 10^6$ células/l.

En esta población no se han estudiado las asociaciones con tratamientos de base optimizados (OT) distintos de ≥ 2 INTI. Los datos disponibles en pacientes infectados con cepas de VIH-1 de tipo no B son limitados.

Población pediátrica

No se recomienda el uso de darunavir en población pediátrica menor de 3 años o con un peso inferior a 15 kg.

Embarazo

Darunavir/ritonavir sólo debe utilizarse durante el embarazo si el beneficio esperado justifica el riesgo potencial. Se deben tomar precauciones en mujeres embarazadas que toman tratamientos concomitantes que puedan reducir aún más la exposición a darunavir.

Se ha demostrado que el tratamiento con darunavir/cobicistat 800/150 mg, una vez al día, durante el segundo y tercer trimestre da como resultado una exposición baja a darunavir, con una reducción de aproximadamente el 90% en las concentraciones C mín. Las concentraciones de cobicistat disminuyen y es posible que no produzcan un efecto potenciador suficiente. Una reducción significativa de la exposición a darunavir puede provocar un fracaso virológico y un mayor riesgo de transmisión materno-infantil de la infección por VIH. Por lo tanto, el tratamiento con darunavir/cobicistat no debe iniciarse durante el embarazo y las mujeres que queden embarazadas durante el tratamiento con darunavir/cobicistat deben cambiar el tratamiento. Como alternativa se puede considerar la administración de darunavir con una dosis baja de ritonavir.

Personas mayores

Debido a que se dispone de información limitada sobre el uso de darunavir en pacientes de 65 años de edad o mayores, darunavir se debe utilizar con precaución en pacientes de edad avanzada en los que es más frecuente que se requiera disminución de la función hepática, enfermedades concomitantes o tratamientos asociados.

Reacciones cutáneas graves

Durante el programa de desarrollo clínico de darunavir/ritonavir (N=3.063), se notificaron reacciones cutáneas graves, que pueden ir acompañadas de fiebre y/o elevaciones de las transaminasas, en el 0,4% de los pacientes. La aparición de DRESS (eosinofilia y síntomas sistémicos por erupción farmacológica) y el síndrome de Stevens-Johnson se ha informado en raras ocasiones (<0,1%) y, desde su comercialización, se ha informado la aparición del síndrome de Lyell (necrólisis epidérmica tóxica) y pustulosis exantemática generalizada aguda. El tratamiento con darunavir debe interrumpirse inmediatamente si se presentan signos o síntomas de reacciones cutáneas graves. Estos pueden incluir, entre otros, un sarpullido grave o un sarpullido acompañado de fiebre, malestar general, fatiga, dolor muscular o articular, ampollas, llagas en la boca, conjuntivitis, hepatitis y/o eosinofilia.

En pacientes pretratados que recibieron una combinación de darunavir/ritonavir + raltegravir, se notificó erupción con mayor frecuencia que en pacientes que recibieron darunavir/ritonavir sin raltegravir o raltegravir sin darunavir.

Darunavir tiene un radical sulfonamida. DARUNAVIR debe usarse con precaución en pacientes con alergia conocida a la clase de las sulfonamidas.

Hepatotoxicidad

Se ha notificado la aparición de hepatitis inducida por fármacos (tipo hepatitis aguda, tipo hepatitis citolítica) con darunavir. Durante el programa de desarrollo clínico de darunavir/ritonavir (N=3.063), se notificó hepatitis en el 0,5 % de los pacientes que recibieron tratamiento con una combinación de antirretrovirales que incluía darunavir/ritonavir. Los pacientes con trastornos preexistentes de la función hepática, incluida la hepatitis B o C crónica activa, tienen un mayor riesgo de sufrir anomalías de la función hepática, incluidas reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. En caso de administración concomitante de tratamiento antiviral para la hepatitis B o C, consultar la Ficha Técnica de estos medicamentos.

Se deben realizar pruebas de laboratorio adecuadas antes de iniciar el tratamiento con darunavir utilizado en combinación con cobicistat o ritonavir en dosis bajas y se debe controlar a los pacientes durante el tratamiento. Se debe planificar una mayor monitorización de los niveles séricos de AST/ALT, particularmente durante los primeros meses de tratamiento con darunavir utilizado en combinación con cobicistat o dosis bajas de ritonavir, en pacientes con hepatitis crónica subyacente, cirrosis o en pacientes con elevación preexistente de las transaminasas antes de tratamiento.

En caso de aparición o empeoramiento de trastornos de la función hepática (incluida una elevación clínicamente significativa de las enzimas hepáticas y/o síntomas como fatiga,

anorexia, náuseas, ictericia, orina oscura, sensibilidad hepática, hepatomegalia) en pacientes que reciben darunavir utilizado en combinación con cobicistat o Se debe considerar inmediatamente la interrupción o discontinuación del tratamiento con dosis bajas de ritonavir.

Pacientes con patologías asociadas:

Insuficiencia hepática

No se ha establecido la seguridad y eficacia de darunavir en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes graves. Por lo tanto, DARUNAVIR está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave. Debido al aumento de las concentraciones plasmáticas de darunavir libre, darunavir se debe utilizar con precaución en estos pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

Insuficiencia renal

No son necesarias precauciones especiales ni ajustes de dosis de darunavir/ritonavir en pacientes con insuficiencia renal. Dado que darunavir y ritonavir están altamente unidos a las proteínas plasmáticas, es poco probable que se eliminen significativamente durante la hemodiálisis o la diálisis peritoneal. Por lo tanto, no son necesarias precauciones especiales ni ajustes de dosis en estos pacientes. Cobicistat no se ha estudiado en pacientes en diálisis, por lo que no se puede hacer ninguna recomendación para el uso de darunavir/cobicistat en estos pacientes.

Cobicistat disminuye el aclaramiento estimado de creatinina debido a la inhibición de la secreción tubular de creatinina. Esto debe tenerse en cuenta si se administra darunavir con cobicistat en pacientes cuyo aclaramiento de creatinina estimado se utiliza para adaptar la dosis de los medicamentos coadministrados (ver la ficha técnica de cobicistat).

No es posible determinar a partir de los datos disponibles si la coadministración de tenofovir disoproxilo y cobicistat se asocia con un mayor riesgo de reacciones adversas renales en comparación con tratamientos que incluyen tenofovir disoproxilo sin cobicistat.

Pacientes con hemofilia

Se han notificado casos de aumento del sangrado, incluidos hematomas cutáneos espontáneos y hemartrosis, en pacientes con hemofilia tipos A y B tratados con inhibidores de la proteasa. En algunos pacientes fue necesaria la administración adicional de factor VIII. En más de la mitad de los casos notificados, el tratamiento con inhibidores de la proteasa se continuó o se reintrodujo si se había interrumpido. Se ha sugerido un vínculo causal, aunque no se ha dilucidado el mecanismo de acción. Por lo tanto, se debe informar a los pacientes con hemofilia sobre la posibilidad de un aumento del sangrado.

Peso corporal y parámetros metabólicos

Durante el tratamiento antirretroviral puede producirse un aumento del peso corporal y de los niveles de lípidos y glucosa en sangre. Estos cambios pueden estar relacionados en parte con el control de enfermedades y el estilo de vida.

Si en el caso del aumento de los niveles de lípidos está bien establecido que en determinados casos existe un efecto del tratamiento, no está claramente establecido ningún vínculo entre el aumento de peso y cualquier tratamiento antirretroviral. El control de los niveles de lípidos y glucosa en sangre debe tener en cuenta las recomendaciones actuales para los tratamientos del VIH. Los trastornos lipídicos deben tratarse según el cuadro clínico.

Osteonecrosis

Aunque la etiología se considera multifactorial (incluido el uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunosupresión grave, índice de masa corporal elevado), se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con una etapa avanzada de infección por VIH y/o después de un tratamiento antirretroviral combinado a largo plazo. Se aconseja a los pacientes que consulten a un médico en caso de malestar o dolor en las articulaciones, rigidez de las articulaciones o dificultad para moverse.

Síndrome Inflamatorio de Restauración Inmunitaria

En pacientes infectados por VIH con inmunodeficiencia grave en el momento del inicio de la terapia antirretroviral combinada, puede ocurrir una reacción inflamatoria después de infecciones oportunistas asintomáticas o residuales y provocar manifestaciones clínicas graves o empeoramiento de los síntomas. Estas reacciones se observaron normalmente durante las primeras semanas o meses después del inicio del tratamiento antirretroviral combinado. Ejemplos relevantes son la retinitis por citomegalovirus, las infecciones por micobacterias generalizadas y/o localizadas y la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (anteriormente conocida como *Pneumocystis carinii*). Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio e iniciar el tratamiento si es necesario. Además, se observó reactivación de los virus *del herpes simple* y *del herpes zoster* en estudios clínicos con darunavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir.

También se han informado enfermedades autoinmunes (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) como parte de la restauración inmune; sin embargo, el tiempo de aparición descrito es más variable y estos acontecimientos pueden ocurrir varios meses después del inicio del tratamiento.

Interacciones con otros fármacos.

Entre los estudios de interacción, varios se realizaron con dosis de darunavir inferiores a las recomendadas. Por lo tanto, es posible que se subestimen los efectos de los fármacos coadministrados y que esté indicado un control clínico de la tolerancia. Para obtener información completa sobre las interacciones con otros medicamentos.

Refuerzo farmacocinético y medicamentos concomitantes.

Darunavir presenta diferentes perfiles de interacción en función del refuerzo farmacocinético asociado (ritonavir o cobicistat):

- Darunavir potenciado con cobicistat es más sensible a la inducción de CYP3A: por lo tanto, el uso concomitante de darunavir/cobicistat con inductores potentes de CYP3A está contraindicado y no se recomienda el uso concomitante con inductores de CYP3A bajos a moderados. El uso concomitante de darunavir/ritonavir y darunavir/cobicistat con

inductores potentes de CYP3A como lopinavir/ritonavir, rifampicina y preparaciones a base de hierbas que contengan hierba de San Juan, *Hypericum perforatum* está contraindicado.

• A diferencia de ritonavir, cobicistat no tiene un efecto inductor sobre las enzimas o las proteínas de transporte. Al cambiar de ritonavir a cobicistat para mejorar la farmacocinética, es necesario tener precaución durante las dos primeras semanas de tratamiento con darunavir/cobicistat, especialmente si las dosis de uno de los fármacos coadministrados han estado sujetas a cambios o adaptaciones cuando se usan con ritonavir, como refuerzo farmacocinético. En estos casos, puede ser necesaria una reducción de la dosis del fármaco coadministrado. La combinación de efavirenz con darunavir potenciado puede dar como resultado una $C_{\min}$ de darunavir subóptima. Si se usa efavirenz en combinación con darunavir, se debe usar la dosis de darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día. Consulte la ficha técnica de darunavir en comprimidos de 75 mg, 150 mg, 300 mg y 600 mg.

Se han notificado interacciones farmacológicas mortales y potencialmente mortales en pacientes tratados con colchicina e inhibidores potentes de CYP3A y glicoproteína P (gp-P).

Para los casos en los que las tabletas contengan lactosa monohidrato: los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia total de lactasa o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Para los casos en los que las tabletas contengan propilenglicol: la administración concomitante con cualquier sustrato de la alcohol deshidrogenasa, como el etanol, puede provocar efectos adversos graves en los recién nacidos.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Embarazo

Normalmente, cuando se toma la decisión de utilizar medicamentos antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH en mujeres embarazadas y así reducir el riesgo de transmisión vertical del VIH al recién nacido, se deben tener en cuenta los datos de animales y la experiencia clínica en mujeres embarazadas.

No existen estudios adecuados y bien controlados sobre los resultados del embarazo con darunavir en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos con respecto al embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto o el desarrollo posnatal.

DARUNAVIR coadministrado con dosis bajas de ritonavir sólo debe usarse durante el embarazo si el beneficio esperado justifica el riesgo potencial.

El tratamiento con darunavir/cobicistat 800/150 mg durante el embarazo produce una baja exposición a darunavir, que puede ir acompañada de un mayor riesgo de fracaso del tratamiento y un mayor riesgo de transmisión del VIH al niño. El tratamiento con

darunavir/cobicistat no debe iniciarse durante el embarazo y las mujeres que queden embarazadas mientras toman darunavir/cobicistat deben cambiar el tratamiento.

Lactancia

No se sabe si darunavir pasa a la leche materna. Los estudios en ratas mostraron que darunavir se excretaba en la leche y en dosis altas (1000 mg/kg/día) causaba toxicidad en las crías.

Debido a posibles efectos adversos en los lactantes, se debe advertir a las mujeres que reciben darunavir que no amamenten.

Para prevenir la transmisión del VIH a los bebés, se recomienda a las mujeres que viven con el VIH no amamantar.

Fertilidad

No hay datos disponibles en humanos sobre el efecto de darunavir sobre la fertilidad. No se observaron efectos con darunavir sobre el apareamiento o la fertilidad de las ratas.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

Darunavir coadministrado con cobicistat o ritonavir tiene un efecto nulo o insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, se han notificado casos de mareos en algunos pacientes que reciben tratamiento con darunavir coadministrado con cobicistat o dosis bajas de ritonavir. Esto debe tenerse en cuenta al evaluar la capacidad de un paciente para conducir o utilizar máquinas.

Interacciones:

El perfil de interacción de darunavir puede variar dependiendo del refuerzo farmacocinético asociado (ritonavir o cobicistat). Por tanto, las recomendaciones sobre el uso concomitante de darunavir y otros medicamentos pueden diferir dependiendo de si darunavir está potenciado con ritonavir o cobicistat. También es necesaria precaución al inicio del tratamiento en caso de un cambio en la farmacocinética de refuerzo de ritonavir a cobicistat.

Medicamentos que modifican la exposición a darunavir (ritonavir como refuerzo)

Darunavir y ritonavir se metabolizan por CYP3A. Es probable que los medicamentos que inducen la actividad de CYP3A aumenten el aclaramiento de darunavir y ritonavir, lo que provoca una reducción de las concentraciones plasmáticas de darunavir y ritonavir y, en el caso de darunavir, una pérdida del efecto terapéutico y un riesgo de desarrollo de resistencia. Los inductores de CYP3A contraindicados son la rifampicina, la hierba de San Juan y lopinavir.

La administración concomitante de darunavir y ritonavir con otros fármacos que inhiben CYP3A puede disminuir el aclaramiento de darunavir y ritonavir y, por lo tanto, provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de darunavir y ritonavir. No se recomienda la coadministración con inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej., indinavir,

antifúngicos azólicos como clotrimazol) y se necesita precaución. Estas interacciones se describen en la tabla de interacciones a continuación.

Medicamentos que modifican la exposición a darunavir (cobicistat como refuerzo)
Darunavir y cobicistat son metabolizados por CYP3A y, por lo tanto, su administración conjunta con inductores de CYP3A puede dar como resultado una exposición plasmática subóptima a darunavir. Darunavir potenciado con cobicistat es más sensible a la inducción de CYP3A en comparación con darunavir potenciado con ritonavir: la coadministración de darunavir/cobicistat con fármacos que son inductores potentes de CYP3A (p. ej., hierba de San Juan, rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína) está contraindicada. No se recomienda la coadministración de darunavir/cobicistat con inductores de CYP3A débiles a moderados (p. ej., efavirenz, etravirina, nevirapina, fluticasona y bosentan) (consulte la tabla de interacciones a continuación).

Para la coadministración con inhibidores potentes de CYP3A4, se aplican las mismas recomendaciones independientemente de si darunavir está potenciado con ritonavir o cobicistat.

Medicamentos que pueden verse afectados por darunavir potenciado con ritonavir
Darunavir y ritonavir son inhibidores de CYP3A, CYP2D6 y P-gp. La coadministración de darunavir y ritonavir con fármacos metabolizados principalmente por CYP3A y/o CYP2D6 o transportados por P-gp, puede provocar un aumento de la exposición sistémica de estos fármacos, lo que puede aumentar o prolongar su efecto terapéutico o sus efectos indeseables.

Darunavir coadministrado con una dosis baja de ritonavir no debe combinarse con medicamentos cuyo aclaramiento dependa en gran medida del CYP3A y para los cuales un aumento de la exposición sistémica puede provocar efectos adversos graves y/o potencialmente mortales para el pronóstico vital (bajo margen terapéutico).

La administración concomitante de darunavir potenciado con medicamentos que tienen metabolitos activos formados por CYP3A puede provocar una reducción de la concentración plasmática de estos metabolitos activos, lo que podría provocar una pérdida de su efecto terapéutico (consulte la tabla de interacciones a continuación).

Un estudio clínico realizado con una mezcla de fármacos metabolizados por los citocromos CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6 demostró un aumento de la actividad de CYP2C9 y CYP2C19 y una inhibición de la actividad de CYP2D6 en presencia de darunavir/ritonavir, lo que puede deberse a la presencia de dosis bajas de ritonavir. La administración concomitante de darunavir y ritonavir con fármacos metabolizados principalmente por CYP2D6 (como flecainida, propafenona, metoprolol) puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de estos fármacos, lo que podría aumentar o prolongar su efecto terapéutico y sus efectos adversos. La coadministración de darunavir y ritonavir con fármacos metabolizados principalmente por CYP2C9 (como warfarina) y CYP2C19 (como metadona) puede provocar una disminución de la exposición sistémica de estos fármacos, lo que podría disminuir o acortar su efecto terapéutico.

Aunque el efecto sobre CYP2C8 sólo se ha estudiado *in vitro*, la coadministración de darunavir y ritonavir con fármacos metabolizados principalmente por CYP2C8 (como paclitaxel, rosiglitazona, repaglinida) puede provocar una disminución de la exposición sistémica de estos fármacos, lo que podría disminuir o acortar su efecto terapéutico.

Ritonavir inhibe los transportadores de glicoproteína P, OATP1B1 y OATP1B3. La coadministración con sustratos de estos transportadores puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de estos compuestos (p. ej., dabigatrán etexilato, digoxina, estatinas y bosentán; consulte la tabla de interacciones a continuación).

Medicamentos que pueden verse afectados por darunavir potenciado con cobicistat
Las recomendaciones para darunavir potenciado con ritonavir son similares a las recomendaciones para darunavir potenciado con cobicistat con respecto a los sustratos CYP3A4, CYP2D6, glicoproteína P, OATP1B1 y OATP1B3 (ver Contraindicaciones - indicaciones y recomendaciones). Cobicistat a una dosis de 150 mg administrado con darunavir 800 mg una vez al día potencia los parámetros farmacocinéticos de darunavir de una manera comparable a ritonavir.

A diferencia de ritonavir, cobicistat no es un inductor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o UGT1A1. Para obtener más información sobre cobicistat, consulte el Resumen de características del producto de cobicistat.

Tabla de interacciones

Los estudios de interacción sólo se han realizado en adultos.

Se han llevado a cabo varios estudios de interacción (indicados con # en la tabla siguiente) con dosis de darunavir inferiores a las recomendadas o con una pauta posológica diferente. Por lo tanto, es posible que se subestimen los efectos de los fármacos coadministrados y que esté indicado un seguimiento clínico de la tolerabilidad.

El perfil de interacción de darunavir puede variar dependiendo del refuerzo farmacocinético asociado (ritonavir o cobicistat). Las recomendaciones para el uso concomitante de darunavir y otros medicamentos pueden diferir dependiendo de si se potencia con ritonavir o cobicistat. No se han realizado estudios de interacción presentados en la tabla con darunavir potenciado con cobicistat. Se aplican las mismas recomendaciones a menos que se indique lo contrario. Para obtener más información sobre cobicistat, consulte el Resumen de características del producto de cobicistat.

Las interacciones entre darunavir/ritonavir y medicamentos antirretrovirales y no antirretrovirales se muestran en la siguiente tabla. La dirección de la flecha refleja el intervalo de confianza del 90% de la relación de medias geométricas para cada parámetro farmacocinético, que está dentro ($\leftrightarrow$), debajo ($\downarrow$) o encima ($\uparrow$) de los límites 80-125% ("ND" para no determinado).

En la siguiente tabla, se especifica el refuerzo farmacocinético cuando las recomendaciones difieren. Cuando la recomendación es la misma para darunavir

coadministrado con dosis bajas de ritonavir o con cobicistat, se utiliza el término “darunavir potenciado”.

La siguiente lista de ejemplos de interacciones medicamentosas no es exhaustiva y, por lo tanto, es necesario consultar la información del producto de cada medicamento coadministrado con DARUNAVIR para obtener información sobre la vía metabólica, las modalidades de interacción, los riesgos potenciales y las medidas específicas para tomar en caso de coadministración.

INTERACCIONES Y RECOMENDACIONES DE DOSIFICACIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS		
Ejemplos de medicación por clase terapéutica.	Interacción Cambio en la media geométrica (%)	Recomendaciones sobre la coadministración
ANTIRETROVIRALES DEL VIH		
<i>Inhibidores de la integrasa (inhibidores de la transferencia de hebras)</i>		
dolutegravir	AUC de dolutegravir ↓ 22% dolutegravir C _{max} 24h ↓ 38% dolutegravir C _{máx} ↓ 11% darunavir ↔* *utilizando una comparación entre los datos del estudio y los datos farmacocinéticos históricos	Darunavir y dolutegravir potenciados se pueden utilizar sin ajuste de dosis.
raltegravir	Algunos estudios clínicos sugieren que raltegravir puede provocar una pequeña disminución en las concentraciones plasmáticas de darunavir.	Hasta la fecha, el efecto de raltegravir sobre las concentraciones plasmáticas de darunavir no parece ser clínicamente significativo. Darunavir y raltegravir potenciados se pueden utilizar sin ajuste de dosis.
<i>Inhibidores nucleo(s)tídeos de la transcriptasa inversa (INTI)</i>		
Didanosina 400 mg una vez al día	didanosina AUC ↓ 9% didanosina C _{mín} ND didanosina C _{máx} ↓ 16% AUC de darunavir ↔ darunavir C _{mín} ↔ darunavir C _{máx} ↔	Darunavir y didanosina potenciados se pueden utilizar sin ajuste de dosis. La didanosina debe administrarse con el estómago vacío, ya sea 1 hora antes o 2 horas después de tomar darunavir potenciado con alimentos.

Tenofovir disoproxilo 245 mg una vez al día ²	AUC de tenofovir ↑ 22% tenofovir C _{min} ↑ 37% tenofovir C _{max} ↑ 24% # darunavir AUC ↑ 21% # C _{min} de darunavir ↑ 24% # C _{max} de darunavir ↑ 16% (↑ tenofovir por efecto sobre los transportadores MDR-1 tubulares renales)	Puede estar indicada la monitorización de la función renal cuando darunavir potenciado se combina con tenofovir disoproxil, particularmente en pacientes con enfermedad renal o sistémica subyacente o en pacientes que toman agentes nefrotóxicos. Darunavir coadministrado con cobicistat reduce el aclaramiento de creatinina. si se utiliza el aclaramiento de creatinina para ajustar la dosis de tenofovir disoproxilo.
Emtricitabina/tenofovir alafenamida	Tenofovir alafenamida ↔ Tenofovir ↑	La dosis recomendada de emtricitabina/tenofovir alafenamida es 200/10 mg una vez al día cuando se coadministra con darunavir potenciado.
abacavir Emtricitabina Lamivudina Stavudina Zidovudina	No estudiado. Teniendo en cuenta las diferentes vías de eliminación de otros INTI zidovudina, emtricitabina, estavudina, lamivudina, que se excretan principalmente por vía renal y abacavir cuyo metabolismo no depende del CYP450, no se espera interacción entre estos fármacos y darunavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir.	Darunavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir se puede utilizar con estos INTI sin ajuste de dosis. Darunavir coadministrado con cobicistat reduce el aclaramiento de creatinina. Consulte advertencias y precauciones si se utiliza el aclaramiento de creatinina para ajustar la dosis de emtricitabina o lamivudina.
<i>Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleó(s)idos (NNRTI)</i>		
Efavirenz 600 mg una vez al día	AUC de efavirenz ↑ 21% C _{min} de efavirenz ↑ 17% efavirenz C _{max} ↑ 15% # darunavir AUC ↓ 13% # C _{min} de darunavir ↓ 31% # darunavir C _{max} ↓ 15% (↑ efavirenz por inhibición de CYP3A)	Se puede recomendar la monitorización clínica de la toxicidad del sistema nervioso central asociada con una mayor exposición a efavirenz cuando darunavir coadministrado

	(↓ darunavir por inducción de CYP3A)	con dosis bajas de ritonavir se combina con efavirenz. La combinación de efavirenz con darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día puede dar como resultado una $C_{\min}$ de darunavir subóptima. Si se utiliza efavirenz en combinación con darunavir/ritonavir, se debe utilizar la dosis de 600/100 mg dos veces al día de darunavir/ritonavir (ver sección advertencias y precauciones). No se recomienda la administración concomitante de darunavir y cobicistat (ver sección advertencias y precauciones).
Etravirina 100 mg dos veces al día	AUC de etravirina ↓ 37% $C_{\min}$ de etravirina ↓ 49% etravirina $C_{\max}$ ↓ 32% AUC de darunavir ↑ 15% darunavir $C_{\min}$ ↔ darunavir $C_{\max}$ ↔	Darunavir coadministrado con una dosis baja de ritonavir y con etravirina a una dosis de 200 mg dos veces al día se puede utilizar sin ajuste de dosis. No se recomienda la administración concomitante de darunavir y cobicistat (ver sección advertencias y precauciones).
Nevirapina 200 mg dos veces al día	AUC de nevirapina ↑ 27% $C_{\min}$ de nevirapina ↑ 47% nevirapina $C_{\max}$ ↑ 18% # Las concentraciones de darunavir coincidieron con los datos históricos. (↑ nevirapina por inhibición de CYP3A)	Darunavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir y nevirapina se puede utilizar sin ajuste de dosis. No se recomienda la administración concomitante de darunavir y cobicistat (ver sección advertencias y precauciones).

Rilpivirina 150 mg una vez al día	AUC de rilpivirina ↑ 130% C_{min} de rilpivirina ↑ 178% C_{max} de rilpivirina ↑ 79% AUC de darunavir ↔ C_{min} de darunavir ↓ 11% darunavir C_{max} ↔	Darunavir potenciado se puede utilizar con rilpivirina sin ajuste de dosis.
Inhibidores de la proteasa (IP) del VIH: sin coadministración adicional de dosis bajas de ritonavir †		
Atazanavir 300 mg una vez al día	AUC de atazanavir ↔ atazanavir C_{min} ↑ 52% atazanavir C_{max} ↓ 11% # darunavir ABC ↔ # darunavir C_{min} ↔ # darunavir C_{max} ↔ Atazanavir: comparación de atazanavir/ritonavir 300/100 mg una vez al día vs. atazanavir 300 mg una vez al día en combinación con darunavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día. Darunavir: comparación de darunavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día en combinación con atazanavir 300 mg una vez al día.	Darunavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir y atazanavir se puede utilizar sin ajuste de dosis. Darunavir coadministrado con cobicistat no debe utilizarse en combinación con otro agente antirretroviral que requiera una mejora farmacocinética mediante la coadministración con un inhibidor de CYP3A4 (ver sección interacciones).
Indinavir 800 mg dos veces al día	AUC de indinavir ↑ 23% indinavir C_{min} ↑ 125% indinavir C_{max} ↔ # darunavir AUC ↑ 24% # darunavir C_{min} ↑ 44% # C_{max} de darunavir ↑ 11% Indinavir: comparación de indinavir/ritonavir 800/100 mg dos veces al día vs. indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 mg dos veces al día. Darunavir: comparación de darunavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg en combinación con indinavir 800 mg dos veces al día.	Cuando se combina con darunavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir, puede estar justificado un ajuste de la dosis de indinavir de 800 mg dos veces al día a 600 mg dos veces al día en casos de intolerancia. Darunavir coadministrado con cobicistat no debe utilizarse en combinación con otro agente antirretroviral que requiera una mejora farmacocinética mediante la coadministración con un

		inhibidor de CYP3A4 (ver sección interacciones).
Saquinavir 1000 mg dos veces al día	# darunavir AUC ↓ 26% # darunavir C_{min} ↓ 42% # darunavir C_{máx} ↓ 17% AUC de saquinavir ↓ 6% C_{min} de saquinavir ↓ 18% saquinavir C_{máx} ↓ 6% Saquinavir: comparación de saquinavir/ritonavir 1000/100 mg dos veces al día vs. saquinavir/darunavir/ritonavir 1000/400/100 mg dos veces al día Darunavir: comparación de darunavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg en combinación con saquinavir 1000 mg dos veces al día.	No se recomienda combinar darunavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir y saquinavir. Darunavir coadministrado con cobicistat no debe utilizarse en combinación con otro agente antirretroviral que requiera una mejora farmacocinética mediante la coadministración con un inhibidor de CYP3A4 (ver sección interacciones).
Inhibidores de la proteasa (IP) del VIH, con administración conjunta de dosis bajas de ritonavir †		
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día Lopinavir/ritonavir 533/133,3 mg dos veces al día	AUC de lopinavir ↑ 9% C_{min} de lopinavir ↑ 23% lopinavir C_{máx} ↓ 2% darunavir AUC ↓ 38% ‡ C_{min} de darunavir ↓ 51% ‡ darunavir C_{máx} ↓ 21% ‡ AUC de lopinavir ↔ C_{min} de lopinavir ↑ 13% lopinavir C_{máx} ↑ 11% AUC de darunavir ↓ 41% C_{min} de darunavir ↓ 55% darunavir C_{máx} ↓ 21% ‡ basado en valores de dosis no estandarizados	Debido a una disminución del 40% en la exposición (AUC) a darunavir, no se han establecido las dosis adecuadas de la combinación. Por tanto, el uso concomitante de darunavir potenciado y la combinación lopinavir/ritonavir está contraindicado (ver sección contraindicaciones).
ANTAGONISTAS DE CCR5		
Maraviroc 150 mg dos veces al día	AUC de maraviroc ↑ 305% maraviroc C_{min} ND maraviroc C_{máx} ↑ 129% Las concentraciones de darunavir y ritonavir coincidieron con los datos históricos.	La dosis de maraviroc debe ser de 150 mg dos veces al día cuando se coadministra con darunavir potenciado.
ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR ADRENÉRGICO ALFA-1		

Alfuzosina	En teoría, se espera que darunavir aumente las concentraciones plasmáticas de alfuzosina (inhibición de CYP3A).	La administración concomitante de darunavir potenciado y alfuzosina está contraindicada (ver sección contraindicaciones).
ANESTESICOS		
Alfentanilo	No estudiado. El metabolismo del alfentanilo depende de CYP3A y, por lo tanto, puede inhibirse con darunavir potenciado.	El uso concomitante con darunavir potenciado puede requerir una disminución de la dosis de alfentanilo y requiere vigilancia para detectar el riesgo de depresión respiratoria prolongada o retardada.
ANTIANGINOSOS/ANTIARRÍTMICOS		
disopiramide flecainida Lidocaína (sistémica) mexiletina propafenona Amiodarona bepridil Dronedarona ivabradina quinidina Ranolazina	No estudiado. Darunavir potenciado puede aumentar las concentraciones plasmáticas de estos antiarrítmicos (inhibición de CYP3A y/o CYP2D6).	Se recomienda precaución y se recomienda controlar las concentraciones terapéuticas, si están disponibles, para estos antiarrítmicos cuando se coadministran con darunavir potenciado. La coadministración de darunavir potenciado con amiodarona, bepridil, dronedarona, ivabradina, quinidina y ranolazina está contraindicada (ver sección contraindicaciones).
Digoxina 0,4 mg dosis única	AUC de digoxina ↑ 61% digoxina C _{mín} ND digoxina C _{máx} ↑ 29% (↑ digoxina por probable inhibición de la gp-P)	Dado que la digoxina tiene un índice terapéutico estrecho, se recomienda prescribir inicialmente la dosis más baja posible de digoxina en caso de que se administre digoxina a pacientes tratados con darunavir potenciado. La dosis de digoxina debe ajustarse cuidadosamente para lograr el efecto clínico deseado mientras se evalúa

		el estado clínico general del sujeto.
ANTIBIÓTICOS		
Claritromicina 500 mg dos veces al día	AUC de claritromicina ↑ 57% claritromicina C_{min} ↑ 174% claritromicina C_{max} ↑ 26% # darunavir AUC ↓ 13% # darunavir C_{min} ↑ 1% # darunavir C_{max} ↓ 17% Las concentraciones de 14-OH-claritromicina no fueron detectables cuando se combinó con darunavir/ritonavir. (↑ claritromicina por inhibición de CYP3A y posible inhibición de P-gp)	Es necesario tener precaución cuando se combina claritromicina con darunavir potenciado. Para conocer la dosis recomendada en pacientes con insuficiencia renal, se debe consultar el Resumen de las características del producto de claritromicina.
ANTICOAGULANTES/INHIBIDORES DE LA AGREGACIÓN PLAQUETARIA		
apixabán rivaroxabán	No estudiado. La coadministración de darunavir potenciado con estos anticoagulantes puede aumentar la concentración del anticoagulante (inhibición de CYP3A y/o P-gp).	No se recomienda el uso de darunavir potenciado con un anticoagulante oral directo (ACOD) que se metaboliza por CYP3A4 y se transporta por P-gp con estos anticoagulantes, ya que puede provocar un mayor riesgo de hemorragia.
Etexilato de dabigatrán Edoxabán ticagrelor clopidogrel	etexilato de dabigatrán (150 mg): darunavir/ritonavir 800/100 mg dosis única: dabigatrán AUC ↑ 72% dabigatrán C_{max} ↑ 64% darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día: dabigatrán AUC ↑ 18% dabigatrán C_{max} ↑ 22% darunavir/cobicistat 800/150 mg dosis única: dabigatrán AUC ↑ 164% dabigatrán C_{max} ↑ 164% darunavir/cobicistat 800/150 mg una vez al día: dabigatrán AUC ↑ 88% dabigatrán C_{max} ↑ 99%	Darunavir/ritonavir: La monitorización clínica y la reducción de la dosis son necesarias cuando se coadministra con darunavir/rtv un ACOD transportado por gp-P pero no metabolizado por CYP3A4, incluidos dabigatrán etexilato y edoxabán. Darunavir/cobicistat: La monitorización clínica y la reducción de la dosis son necesarias cuando se coadministra con darunavir/cobi un ACOD transportado por gp-P pero

	En teoría, la coadministración de Darunavir potenciado con ticagrelor puede aumentar las concentraciones de ticagrelor (inhibición de CYP3A y/o glicoproteína P) No estudiado. Se espera que la administración concomitante de clopidogrel con darunavir potenciado produzca una disminución de la concentración plasmática de los metabolitos activos de clopidogrel, lo que puede reducir la actividad antiplaquetaria de clopidogrel.	no metabolizado por CYP3A4, incluidos dabigatrán etexilato y edoxabán. La administración concomitante de darunavir potenciado con ticagrelor está contraindicada (ver sección 4.3). No se recomienda la coadministración de clopidogrel con darunavir potenciado. Se recomienda utilizar otros agentes antiplaquetarios que no se vean afectados por la inhibición o inducción de CYP (por ejemplo, prasugrel).
warfarina	No estudiado. Las concentraciones de warfarina pueden verse alteradas cuando se coadministra con darunavir potenciado.	Se recomienda controlar el INR (índice internacional normalizado) cuando se combina warfarina con darunavir potenciado.
ANTIEPILÉPTICOS		
Fenitoína fenobarbital	No estudiado. El fenobarbital y la fenitoína pueden provocar una disminución de las concentraciones plasmáticas de darunavir y su refuerzo farmacocinético. (inducción de enzimas CYP450)	Darunavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir no debe combinarse con estos medicamentos. El uso de estos medicamentos con darunavir/cobicistat está contraindicado (ver sección contraindicaciones).
Carbamazepina 200 mg dos veces al día	carbamazepina AUC ↑ 45% carbamazepina C_{mín} ↑ 54% carbamazepina C_{máx} ↑ 43% AUC de darunavir ↔ C_{mín} de darunavir ↓ 15% darunavir C_{máx} ↔	No se recomienda ningún ajuste de dosis de darunavir/ritonavir. Si es necesaria la combinación de darunavir/ritonavir y carbamazepina, se debe controlar a los pacientes para detectar posibles reacciones adversas relacionadas con la carbamazepina. Se deben controlar las

		concentraciones de carbamazepina y modificar su dosis mediante titulación hasta lograr una respuesta adecuada. Según estos resultados, puede ser necesaria una reducción de la dosis de carbamazepina del 25 % al 50 % cuando se combina con darunavir/ritonavir. El uso de carbamazepina con darunavir coadministrado con cobicistat está contraindicado (ver sección contraindicaciones).
clonazepam	No estudiado. La coadministración de darunavir potenciado con clonazepam puede aumentar las concentraciones de clonazepam. (inhibición de CYP3A)	Se recomienda vigilancia clínica cuando se coadministra darunavir potenciado con clonazepam.
ANTIDEPRESIVOS		
paroxetina 20 mg una vez al día Sertralina 50 mg una vez al día Amitriptilina desipramina imipramina Nortriptilina trazodona	AUC de paroxetina ↓ 39% paroxetina $C_{\min}$ ↓ 37% paroxetina $C_{\max}$ ↓ 36% # darunavir ABC ↔ # darunavir $C_{\min}$ ↔ # darunavir $C_{\max}$ ↔ serralina AUC ↓ 49% Sertralina $C_{\min}$ ↓ 49% Sertralina $C_{\max}$ ↓ 44% # darunavir ABC ↔ # $C_{\min}$ de darunavir ↓ 6% # darunavir $C_{\max}$ ↔ Al contrario de estos datos obtenidos con darunavir/ritonavir, darunavir/cobicistat puede aumentar las concentraciones plasmáticas de estos antidepresivos (inhibición de CYP2D6 y/o CYP3A).	Si se coadministran antidepresivos con darunavir potenciado, se recomienda la dosificación del antidepresivo según la evaluación clínica de la respuesta al antidepresivo. Además, se debe controlar la respuesta antidepresiva en pacientes estabilizados con antidepresivos que inician tratamiento con darunavir potenciado. Se recomienda la monitorización clínica cuando se coadministra darunavir potenciado con estos antidepresivos y puede ser necesario ajustar la dosis del antidepresivo.

	El uso concomitante de darunavir potenciado y estos antidepresivos puede aumentar las concentraciones del antidepresivo. (inhibición de CYP2D6 y/o CYP3A).	
ANTI DIABÉTICOS		
metformina	No estudiado. En teoría, darunavir coadministrado con cobicistat puede aumentar las concentraciones plasmáticas de metformina. (inhibición de MATE1)	Se recomienda una monitorización cuidadosa del paciente y un ajuste de la dosis de metformina en pacientes que toman darunavir coadministrado con cobicistat. (no aplicable para darunavir coadministrado con ritonavir)
ANTIEMÉTICOS		
domperidona	No estudiado.	Está contraindicada la coadministración de domperidona con darunavir potenciado.
ANTIFÚNGICOS		
Voriconazol	No estudiado. Ritonavir puede disminuir las concentraciones plasmáticas de voriconazol. (inducción de enzimas CYP450) Las concentraciones de voriconazol pueden aumentar o disminuir durante la coadministración con darunavir combinado con cobicistat (inhibición de las enzimas CYP450).	Voriconazol no debe coadministrarse con darunavir potenciado a menos que una evaluación de riesgo/beneficio justifique el uso de voriconazol.
fluconazol isavuconazol itraconazol posaconazol clotrimazol	No estudiado. Darunavir potenciado puede aumentar las concentraciones plasmáticas del antifúngico. Posaconazol, isavuconazol, itraconazol o fluconazol pueden aumentar las concentraciones de darunavir.	Se justifica precaución y se recomienda vigilancia clínica. Cuando sea necesaria la coadministración, la dosis diaria de itraconazol no debe exceder los 200 mg.

	(Inhibición de CYP3A y/o P-gp) No estudiado. El uso concomitante de clotrimazol sistémico y darunavir potenciado puede aumentar las concentraciones plasmáticas de darunavir y/o clotrimazol. darunavir $_{24h}$ AUC $\uparrow$ 33% (basado en un modelo farmacocinético poblacional)	
MEDICAMENTOS ANTIGOTA		
colchicina	No estudiado. El uso concomitante de colchicina y darunavir potenciado puede aumentar la exposición a la colchicina (inhibición de CYP3A y/o P-gp).	Se recomienda una reducción de la dosis de colchicina o la interrupción del tratamiento con colchicina en pacientes con función renal o hepática normal si es necesario el tratamiento con darunavir potenciado. El uso concomitante de darunavir potenciado y colchicina en pacientes con insuficiencia hepática o renal está contraindicado (ver secciones contraindicaciones, precauciones y advertencias).
Arteméter/lumefantrina 80/480 mg, 6 dosis a las 0, 8, 24, 36, 48 y 60 horas	artemeter AUC $\downarrow$ 16% arteméter $C_{min} \leftrightarrow$ arteméter $C_{max} \downarrow$ 18% dihidroartemisinina AUC $\downarrow$ 18% dihidroartemisinina $C_{min} \leftrightarrow$ dihidroartemisinina $C_{max} \downarrow$ 18% AUC de lumefantrina $\uparrow$ 175% lumefantrina $C_{min} \uparrow$ 126% lumefantrina $C_{max} \uparrow$ 65% AUC de darunavir $\leftrightarrow$ darunavir $C_{min} \downarrow$ 13% darunavir $C_{max} \leftrightarrow$	Darunavir potenciado y arteméter/lumefantrina se pueden utilizar en combinación sin ajuste de dosis; sin embargo, debido al aumento de la exposición a la lumefantrina, la combinación debe usarse con precaución.
ANTIMICOBACTERIANOS		

Rifampicina Rifapentina	No estudiado. La rifapentina y la rifampicina son potentes inductores de CYP3A y se ha demostrado que rifapentina y rifampicina provocan descensos significativos en las concentraciones de otros inhibidores de la proteasa, lo que puede provocar fallo virológico y desarrollo de resistencia (inducción de la enzima CYP450). Durante los ensayos con otros inhibidores de la proteasa asociados con una dosis baja de ritonavir, destinados a compensar esta reducción de la exposición mediante un aumento de la dosis, se observó una alta frecuencia de reacciones hepáticas con rifampicina.	No se recomienda la combinación de rifapentina y darunavir potenciado. La combinación de rifampicina y darunavir potenciado está contraindicada (ver sección contraindicaciones).
Rifabutina 150 mg en días alternos	AUC de rifabutina** ↑ 55% C_{min} de rifabutina ** ↑ ND C_{máx} de rifabutina ** ↔ AUC de darunavir ↑ 53% C_{min} de darunavir ↑ 68% darunavir C_{máx} ↑ 39% **suma de formas activas de rifabutina (molécula original + metabolito 25- O - desacetilado) El estudio de interacción mostró una exposición sistémica diaria comparable a la rifabutina entre el tratamiento con rifabutina sola a una dosis de 300 mg una vez al día y el tratamiento con rifabutina a una dosis de 150 mg cada dos días combinado con darunavir/ritonavir (600 mg/100 mg dos veces al día).) con un aumento de aproximadamente 10 veces	Se justifica una reducción en la dosis de rifabutina del 75% en comparación con la dosis habitual de 300 mg/día (es decir, 150 mg de rifabutina en días alternos) y una mayor monitorización de los efectos adversos relacionados con rifabutina en pacientes que reciben rifabutina en combinación con darunavir coadministrado. con ritonavir. Si surgen dudas sobre la tolerabilidad, se debe considerar un mayor aumento del espaciamiento de las dosis de rifabutina y/o la monitorización de las concentraciones de rifabutina. Se deben considerar las recomendaciones oficiales para el tratamiento de la

	en la exposición diaria al metabolito activo 25- O -desacetilrifabutina. Además, el AUC de la suma de las formas activas de rifabutina (fármaco original + metabolito 25- O -desacetilo) aumentó 1,6 veces, mientras que la $C_{máx}$ se mantuvo comparable. No se dispone de datos de comparación con la dosis de referencia de 150 mg una vez al día. (La rifabutina es un inductor y sustrato de CYP3A). Se observó un aumento en la exposición sistémica a darunavir cuando darunavir coadministrado con 100 mg de ritonavir se coadministró con 150 mg de rifabutina en días alternos.	tuberculosis en pacientes infectados por el VIH. Según el perfil de seguridad de darunavir/ritonavir, una mayor exposición a darunavir en presencia de rifabutina no requiere ajuste de dosis de darunavir/ritonavir. Según el modelo farmacocinético, esta reducción de dosis del 75% también se aplica a pacientes que reciben rifabutina en dosis distintas a 300 mg/día. No se recomienda la coadministración de darunavir combinado con cobicistat con rifabutina.
ANTICÁNCER		
Dasatinib nilotinib vinblastina vincristina everolimus irinotecán	No estudiado. Darunavir potenciado puede aumentar las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos contra el cáncer. (inhibición de CYP3A)	Las concentraciones de estos medicamentos pueden aumentar cuando se coadministran con darunavir potenciado, lo que aumenta el riesgo de reacciones adversas generalmente asociadas con estos medicamentos. Es necesario tener precaución cuando cualquiera de estos medicamentos contra el cáncer se combina con darunavir potenciado. No se recomienda el uso concomitante de everolimus o irinotecán con darunavir potenciado.
ANTIPSICÓTICOS/NEUROLÉPTICOS		
quetiapina	No estudiado. Darunavir potenciado puede aumentar	La administración concomitante de darunavir

	las concentraciones plasmáticas de estos antipsicóticos. (inhibición de CYP3A).	potenciado y quetiapina está contraindicada ya que puede aumentar la toxicidad relacionada con quetiapina. Altas concentraciones de quetiapina pueden provocar coma (ver sección contraindicaciones).
perfenazina risperidona Tioridazina lurasidona Pimozida Sertindol	No estudiado. Darunavir potenciado puede aumentar las concentraciones plasmáticas de estos antipsicóticos. (inhibición de CYP3A, CYP2D6 y/o P-gp)	Puede ser necesaria una reducción de la dosis de estos medicamentos cuando se coadministran con darunavir potenciado. La administración concomitante de darunavir potenciado y lurasidona, pimozida o sertindol está contraindicada (ver sección contraindicaciones).
BLOQUEADORES β		
carvedilol metoprolol timolol	No estudiado. Darunavir potenciado puede aumentar las concentraciones plasmáticas de estos betabloqueantes. (inhibición de CYP2D6)	Se recomienda vigilancia clínica cuando se coadministra darunavir potenciado y betabloqueantes. Se debe considerar una dosis más baja del bloqueador β .
INHIBIDORES DEL CANAL DE CALCIO		
Amlodipino diltiazem felodipino nicardipina nifedipina verapamilo	No estudiado. El refuerzo puede aumentar las concentraciones plasmáticas de bloqueadores de los canales de calcio. (inhibición de CYP3A y/o CYP2D6)	Se recomienda la monitorización clínica de los efectos terapéuticos y secundarios cuando estos medicamentos se coadministran con darunavir potenciado.
CORTICOSTEROIDES		
Corticosteroides metabolizados principalmente por CYP3A (incluyendo betametasona, budesonida, fluticasona, mometasona,	fluticasona; Durante un estudio clínico realizado en sujetos sanos, durante el cual se administró ritonavir en forma de cápsulas en una dosis de 100 mg dos veces al día en combinación con 50 μ g de propionato de fluticasona por vía nasal (4	El uso concomitante de darunavir potenciado y corticosteroides (todas las vías de administración) que se metabolizan por CYP3A puede aumentar el riesgo de desarrollar efectos sistémicos de los corticosteroides, incluido el

prednisona triamcinolona)	y	veces al día) durante siete días, las concentraciones plasmáticas de fluticasona el propionato aumentó significativamente, mientras que los niveles de cortisol endógeno disminuyeron aproximadamente un 86% (con un intervalo de confianza del 90%: 82 a 89%). Se esperan mayores efectos cuando se inhala fluticasona. Se han informado efectos sistémicos relacionados con los corticosteroides, como el síndrome de Cushing y la supresión suprarrenal, en pacientes que reciben ritonavir y fluticasona administrada por vía inhalada o nasal. Aún no se conocen los efectos de una exposición sistémica elevada a fluticasona sobre los niveles plasmáticos de ritonavir. Otros corticosteroides: interacción no estudiada. Las concentraciones plasmáticas de estos fármacos pueden aumentar cuando se coadministran con darunavir potenciado, lo que da como resultado una reducción de las concentraciones séricas de cortisol.	síndrome de Cushing y la supresión suprarrenal. No se recomienda la coadministración con corticosteroides metabolizados por CYP3A a menos que los beneficios potenciales para el paciente superen los riesgos, en cuyo caso se debe controlar al paciente para detectar posibles efectos sistémicos de los corticosteroides. Se deben considerar otros corticosteroides, menos dependientes del metabolismo del CYP3A, por ejemplo, la beclometasona, especialmente para uso a largo plazo.
Dexametasona (sistémicamente)		No estudiado. La dexametasona puede disminuir la exposición a darunavir. (inducción de CYP3A)	La dexametasona sistémica debe usarse con precaución cuando se combina con darunavir potenciado.
ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE ENDOTELINA			
bosentán		No estudiado. El uso concomitante de bosentan y darunavir potenciado puede aumentar las	Cuando se coadministra con darunavir y dosis bajas de ritonavir, se debe controlar la tolerabilidad de bosentan.

	concentraciones plasmáticas de bosentan. Bosentan puede reducir las concentraciones plasmáticas de darunavir y/o su refuerzo farmacocinético (inducción de CYP3A).	No se recomienda la coadministración de darunavir combinado con cobocistat y bosentan.
ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA SOBRE EL VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC)		
<i>Inhibidores de la proteasa NS3-4A</i>		
Elbasvir/grazoprevir	Darunavir potenciado puede aumentar la exposición a grazoprevir (inhibición de CYP3A y OATP1B)	El uso concomitante de darunavir potenciado y elbasvir/grazoprevir está contraindicado (ver sección contraindicaciones).
Glecaprevir/pibrentasvir	En teoría, darunavir potenciado puede aumentar la exposición a glecaprevir y pibrentasvir (inhibición de P-gp, BCRP y/o OATP1B1/3).	No se recomienda la coadministración de darunavir potenciado con glecaprevir/pibrentasvir.
PRODUCTOS A BASE DE HIERBAS		
Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	No estudiado. La hierba de San Juan puede disminuir las concentraciones plasmáticas de darunavir y el refuerzo farmacocinético. (inducción de CYP450)	Darunavir potenciado no debe utilizarse con productos que contengan hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>) (ver sección contraindicaciones). En un paciente que ya está tomando hierba de San Juan, se debe suspender la hierba y, si es posible, controlar la carga viral. La exposición a darunavir (y también a ritonavir) puede aumentar cuando se suspende el tratamiento con hierba de San Juan. El efecto inductor puede persistir durante al menos 2 semanas después de suspender el tratamiento con hierba de San Juan.
INHIBIDORES DE LA REDUCTASA HMG CO-A		
Lovastatina Simvastatina	No estudiado. Se espera que las concentraciones	El aumento de las concentraciones

	plasmáticas de lovastatina y simvastatina aumenten significativamente cuando se coadministran con darunavir potenciado. (inhibición de CYP3A)	plasmáticas de lovastatina y simvastatina puede causar miopatías, incluida rhabdomiólisis. Por tanto, el uso concomitante de darunavir potenciado con lovastatina y simvastatina está contraindicado (ver sección contraindicaciones).
Atorvastatina 10 mg una vez al día	atorvastatina AUC ↑ 3-4 veces C _{min} de atorvastatina ↑ ≈5,5-10 veces atorvastatina C _{máx} ↑ ≈2 veces # darunavir/ritonavir AUC de atorvastatina ↑ 290% ^Ω C _{max} de atorvastatina ↑ 319% ^Ω atorvastatina C _{min} ND ^Ω ^Ω con darunavir/cobicistat 800/150 mg	Cuando se desea la administración de atorvastatina y darunavir potenciado, se recomienda comenzar con una dosis de atorvastatina de 10 mg una vez al día. Se puede considerar un aumento gradual de la dosis de atorvastatina en función de la respuesta clínica.
Pravastatina 40 mg dosis única	AUC de pravastatina ↑ 81%¶ C _{min} de pravastatina ND C _{máx} de pravastatina ↑ 63% se observó un aumento de hasta 5 veces en un número limitado de sujetos	Cuando se desea la combinación de pravastatina y darunavir potenciado, se recomienda comenzar con la dosis más baja posible de pravastatina y aumentar las dosis hasta lograr el efecto clínico deseado mientras se monitorea la tolerabilidad.
Rosuvastatina 10 mg una vez al día	AUC de rosuvastatina ↑ 48% C _{max} de rosuvastatina ↑ 144% basado en datos publicados con darunavir/ritonavir AUC de rosuvastatina ↑ 93% [§] C _{max} de rosuvastatina ↑ 277% [§] rosuvastatina C _{min} ND [§] [§] con darunavir/cobicistat 800/150 mg	Cuando sea necesaria la administración de rosuvastatina y darunavir potenciado, se recomienda comenzar con la dosis más baja posible de rosuvastatina y aumentar la dosis hasta lograr el efecto clínico deseado mientras se monitorea la tolerabilidad.
OTROS MEDICAMENTOS QUE REDUCEN LOS HIPÓLIDOS		
Lomitapida	En teoría, se espera que el darunavir potenciado aumente la exposición a	La coadministración está contraindicada (ver sección contraindicaciones).

	lomitapida cuando se coadministra. (inhibición de CYP3A)	
ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR H2		
Ranitidina 150 mg dos veces al día	# darunavir ABC ↔ # darunavir C _{mín} ↔ # darunavir C _{máx} ↔	Darunavir potenciado se puede coadministrar con antagonistas de los receptores H2 sin ajuste de dosis.
INMUNOSUPRESORES		
ciclosporina Sirolimus tacrolimús everolimus	No estudiado. La exposición a estos inmunosupresores aumentará cuando se coadministren con darunavir potenciado. (inhibición de CYP3A)	En caso de coadministración, se deben controlar las concentraciones del agente inmunosupresor. No se recomienda el uso concomitante de everolimus y darunavir potenciado.
AGONISTAS BETA INHALADOS		
Salmeterol	No estudiado. El uso concomitante de salmeterol y darunavir potenciado puede aumentar las concentraciones plasmáticas de salmeterol.	No se recomienda el uso concomitante de salmeterol y darunavir potenciado. Esta combinación puede resultar en un mayor riesgo de eventos cardiovasculares adversos con salmeterol, incluida la prolongación del intervalo QT, palpitaciones y taquicardia sinusal.
ANALGÉSICOS OPIOIDES / TRATAMIENTO DE SUSTITUCIÓN		
Metadona Dosis individual que oscila entre 55 mg y 150 mg una vez al día	R(-) metadona AUC ↓ 16% R(-) metadona C _{mín} ↓ 15% R(-) metadona C _{máx} ↓ 24% Por el contrario, darunavir/cobicistat puede aumentar las concentraciones plasmáticas de metadona (ver ficha técnica de cobicistat).	No es necesario ajustar la dosis de metadona al iniciar la coadministración con darunavir potenciado. Sin embargo, puede ser necesario ajustar la dosis de metadona durante la coadministración a largo plazo. Por tanto, se recomienda seguimiento clínico, ya que puede ser necesario adaptar el tratamiento de

		mantenimiento en algunos pacientes.
Buprenorfina/naloxona 8/2 mg -16/4 mg una vez al día	buprenorfina AUC ↓ 11% buprenorfina C _{mín} ↔ buprenorfina C _{máx} ↓ 8% norbuprenorfina AUC ↑ 46% C _{mín} de norbuprenorfina ↑ 71% norbuprenorfina C _{máx} ↑ 36% naloxona AUC ↔ C _{máx} . naloxona C _{mín} ND naloxona C _{máx} ↔	No se ha establecido la importancia clínica del aumento de los parámetros farmacocinéticos de norbuprenorfina. No parece necesario ajustar la dosis de buprenorfina durante la coadministración con darunavir potenciado, pero se recomienda una monitorización clínica cuidadosa para detectar signos de toxicidad por opioides.
Fentanilo oxicodona tramadol	En teoría, el darunavir potenciado puede aumentar las concentraciones plasmáticas de estos analgésicos. (inhibición de CYP2D6 y/o CYP3A)	Se recomienda vigilancia clínica cuando se coadministra darunavir potenciado y estos analgésicos.
ANTICONCEPTIVOS A BASE DE ESTRÓGENOS		
Drospirenona etinilestradiol (3 mg/0,02 mg una vez al día) Etinilestradiol Noretisterona 35 mcg/ 1 mg una vez al día	drospirenona AUC ↑ 58% € drospirenona C _{mín} ND € drospirenona C _{máx} ↑ 15% € etinilestradiol AUC ↓ 30% € etinilestradiol C _{mín} ND € etinilestradiol C _{máx} ↓ 14% € € con darunavir/cobicistat etinilestradiol AUC ↓ 44% β etinilestradiol C _{mín} ↓ 62% β etinilestradiol C _{máx} ↓ 32% β noretisterona AUC ↓ 14% β C _{mín} de noretisterona ↓ 30% β noretisterona C _{máx} ↔ β β con darunavir/ritonavir	Cuando se coadministra darunavir con un producto que contiene drospirenona, se recomienda seguimiento clínico debido al riesgo de hiperpotasemia. Se recomiendan medidas anticonceptivas alternativas o adicionales cuando se coadministran anticonceptivos a base de estrógenos con darunavir potenciado. Las pacientes que reciben estrógenos para terapia de reemplazo hormonal deben ser monitoreadas para detectar signos clínicos de deficiencia de estrógenos.
ANTAGONISTAS DE LOS OPIOIDES		
naloxegol	No estudiado.	La coadministración de darunavir potenciado y

		naloxegol está contraindicada.
INHIBIDORES DE FOSFODIESTERASA TIPO 5 (PDE-5)		
En el tratamiento de la disfunción eréctil. avanafilo Sildenafil Tadalafilo Vardenafilo	En un estudio de interacción [#] , se observó una exposición sistémica comparable al sildenafil después de una dosis única de 100 mg de sildenafil administrada sola y después de una dosis única de 25 mg de sildenafil coadministrada con darunavir y una dosis baja de ritonavir.	La combinación de avanafilo y darunavir potenciado está contraindicada (ver sección contraindicaciones). El uso concomitante de otros inhibidores de la PDE5 para el tratamiento de la disfunción eréctil y darunavir potenciado debe realizarse con precaución. Si está indicado el tratamiento con sildenafil, vardenafilo o tadalafil en coadministración con darunavir combinado con dosis bajas de ritonavir, las dosis recomendadas son las siguientes: dosis única de sildenafil que no exceda los 25 mg en 48 horas, dosis única de vardenafilo que no exceda los 2,5 mg en 72 horas o dosis única de tadalafilo que no supere los 10 mg en 72 horas.
En el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. Sildenafil Tadalafi	No estudiado. El uso concomitante de sildenafil o tadalafil utilizado en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar y darunavir potenciado puede aumentar las concentraciones plasmáticas de sildenafil o tadalafil. (inhibición de CYP3A)	No se ha establecido una dosis eficaz y bien tolerada de sildenafil utilizado en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar coadministrado con darunavir potenciado. El riesgo de eventos adversos asociados con sildenafil (incluidos trastornos visuales, hipotensión, erección prolongada y síncope) es mayor. Por lo tanto, la coadministración de darunavir potenciado y

		sildenafil cuando se utiliza en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar está contraindicada (ver sección contraindicaciones). No se recomienda la coadministración de tadalafil utilizado en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar con darunavir potenciado.
INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES		
Omeprazol 20 mg una vez al día	# darunavir ABC ↔ # darunavir C _{mín} ↔ # darunavir C _{máx} ↔	Darunavir potenciado se puede coadministrar con inhibidores de la bomba de protones sin ajuste de dosis.
SEDANTE HIPNÓTICO		
buspirona clorazepar diazepam Estazolam flurazepam Midazolam (parenteral) zolpidem Midazolam (oral) triazolam	No estudiado. Los sedantes/hipnóticos se metabolizan ampliamente por CYP3A. La coadministración con darunavir potenciado puede dar lugar a concentraciones significativamente mayores de estos fármacos. Si se coadministra midazolam parenteral con darunavir potenciado, esto puede provocar un aumento significativo en la concentración de esta benzodiazepina. Los datos sobre el uso concomitante de midazolam parenteral con otros inhibidores de la proteasa sugieren un posible aumento de 3 a 4 veces en los niveles plasmáticos de midazolam.	Se recomienda la monitorización clínica cuando se coadministra darunavir potenciado con sedantes/hipnóticos y se debe considerar una reducción de la dosis de sedantes/hipnóticos. Si se coadministra midazolam parenteral con darunavir potenciado, esto debe hacerse en una unidad de cuidados intensivos (UCI) o entorno similar para garantizar una estrecha monitorización clínica y un tratamiento médico adecuado en caso de depresión respiratoria y/o sedación prolongada. Se debe considerar un ajuste de dosis de midazolam, particularmente si se administra más de una dosis de midazolam.

		La combinación de darunavir potenciado con triazolam o midazolam oral está contraindicada (ver sección contraindicaciones).
TRATAMIENTO DE LA EYACULACIÓN PREMÁTICA		
dapoxetina	No estudiado.	La coadministración de darunavir potenciado con dapoxetina está contraindicada.
MEDICAMENTOS UROLÓGICOS		
fesoterodina solifenacina	No estudiado.	Úselo con precaución. Monitorear los efectos adversos de fesoterodina o solifenacina; puede ser necesario reducir la dosis de fesoterodina o solifenacina.

Los estudios se realizaron con dosis inferiores a las recomendadas de darunavir o con esquemas posológicos diferentes (ver sección de Posología).

† La eficacia y seguridad de darunavir combinado con ritonavir 100 mg y otros IP del VIH (p. ej., (fos)amprenavir y tipranavir) no se han establecido en pacientes infectados por el VIH. De acuerdo con las recomendaciones de tratamiento actuales, en general no se recomienda la terapia dual con inhibidores de la proteasa.

‡ El estudio se realizó con tenofovir disoproxil fumarato 300 mg una vez al día.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad laboral

Durante el programa de desarrollo clínico (N=2613 pacientes pretratados que comenzaron el tratamiento con darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día), el 51,3% de los pacientes experimentaron al menos un efecto adverso. La duración media de la exposición al tratamiento de los pacientes fue de 95,3 semanas. Las reacciones adversas más comunes notificadas en ensayos clínicos y mediante informes espontáneos son: diarrea, náuseas, sarpullido, dolor de cabeza y vómitos. Las reacciones adversas graves más comunes son: insuficiencia renal aguda, infarto de miocardio, síndrome inflamatorio de restauración inmune, trombocitopenia, osteonecrosis, diarrea, hepatitis y fiebre.

El análisis de los datos de 96 semanas mostró que la seguridad de darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día en pacientes sin tratamiento previo fue similar a la observada con darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día en pacientes pretratados con la excepción. de náuseas que se observó con mayor frecuencia en pacientes sin tratamiento previo. Fueron náuseas leves. No se identificaron nuevos datos de seguridad durante el análisis de los datos a las 192 semanas en pacientes sin tratamiento previo tratados con

darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día durante una duración media de 162,5 semanas.

Durante el ensayo clínico de fase III GS-US-216-130 con darunavir/cobicistat (N= 313 pacientes sin tratamiento previo y con tratamiento previo), el 66,5 % de los pacientes con tratamiento previo experimentaron al menos una reacción adversa. La duración media del tratamiento fue de 58,4 semanas. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron: diarrea (28%), náuseas (23%) y erupción cutánea (16%). Las reacciones adversas graves fueron: diabetes, hipersensibilidad (medicamento), síndrome inflamatorio de restauración inmune, erupción cutánea y vómitos.

Para obtener más información sobre cobicistat, consulte el Resumen de características del producto de cobicistat.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran por clasificación de órganos y sistemas y categoría de frecuencia. Dentro de cada categoría de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/1.000$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Reacciones adversas notificadas con darunavir/ritonavir durante los ensayos clínicos y poscomercialización.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA Categoría de frecuencia	Efecto indeseable
Infecciones e infestaciones	
Extraño	Herpes Simple
Trastornos de la sangre y del sistema linfático.	
Extraño	trombocitopenia, neutropenia, anemia, leucopenia
Extraño	hipereosinofilia
Trastornos del sistema inmunológico	
Extraño	síndrome inflamatorio de restauración inmune, hipersensibilidad (medicamento)
Desordenes endocrinos	
Extraño	hipotiroidismo, aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre
Trastorno del metabolismo y la nutrición.	
Frecuente	diabetes, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia
Extraño	gota, anorexia, disminución del apetito, pérdida de peso, aumento de peso, hiperglucemia, resistencia a la insulina, disminución de las lipoproteínas de alta densidad, aumento

	del apetito, polidipsia, aumento de la lactato deshidrogenasa en sangre
Condiciones psiquiátricas	
Frecuente	insomnio
Extraño	Depresión, desorientación, ansiedad, alteraciones del sueño, sueños anormales, pesadillas, disminución de la libido.
Extraño	estado de confusión, trastornos del estado de ánimo, agitación
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuente	dolor de cabeza, neuropatía periférica, mareos
Extraño	letargo, parestesia, hipoestesia, disgeusia, problemas de atención, problemas de memoria, somnolencia
Extraño	síncope, convulsiones, ageusia, alteraciones del ritmo de la fase del sueño
Condiciones oculares	
Extraño	hiperemia conjuntival, ojo seco
Extraño	trastorno de la visión
Trastornos del oído y del laberinto	
Extraño	Mareo
Enfermedades del corazón	
Extraño	infarto de miocardio, angina de pecho, prolongación del intervalo QT, taquicardia
Extraño	infarto agudo de miocardio, bradicardia sinusal, palpitaciones
Trastornos vasculares	
Extraño	Hipertensión, enrojecimiento.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.	
Extraño	disnea, tos, epistaxis, irritación de garganta
Extraño	rinorrea
Desórdenes gastrointestinales	
Muy común	diarrea
Frecuente	Vómitos, náuseas, dolor abdominal, aumento de amilasa en sangre, dispepsia, distensión abdominal, flatulencia.
Extraño	pancreatitis, gastritis, enfermedad por reflujo gastroesofágico, estomatitis aftosa, arcadas, sequedad de boca, malestar abdominal, estreñimiento, aumento de la lipasa, eructos, disestesia oral
Extraño	estomatitis, hematemesis, queilitis, labios secos, lengua cargada
Trastornos hepatobiliares	
Frecuente	aumento de alanina aminotransferasa
Extraño	hepatitis, hepatitis citolítica, hígado graso, hepatomegalia, aumento de transaminasas, aumento de aspartato

	aminotransferasa, aumento de bilirrubina en sangre, aumento de fosfatasa alcalina en sangre, aumento de gamma-glutamilttransferasa
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.	
Frecuente	erupciones cutáneas (incluyendo tipo macular, maculopapular, papular, eritematoso y pruriginoso), prurito
Extraño	angioedema, erupción generalizada, dermatitis alérgica, urticaria, eczema, eritema, hiperhidrosis, sudores nocturnos, alopecia, acné, piel seca, pigmentación de las uñas
Extraño	DRESS, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, dermatitis, dermatitis seborreica, lesión cutánea, xerodermia
Indeterminado	Síndrome de Lyell (necrólisis epidérmica tóxica), pustulosis exantemática generalizada aguda
Condiciones musculoesqueléticas y sistémicas.	
Extraño	mialgia, osteonecrosis, espasmos musculares, debilidad muscular, artralgia, dolor en las extremidades, osteoporosis, aumento de la creatinfosfoquinasa en sangre
Extraño	rigidez musculoesquelética, artritis, rigidez de las articulaciones
Trastornos del riñón y del tracto urinario	
Extraño	insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, nefrolitiasis, aumento de la creatinina sérica, proteinuria, bilirrubinuria, disuria, nicturia, polaquiuria
Extraño	disminución del aclaramiento de creatinina renal, nefropatía cristalina ^s
Trastornos del sistema reproductivo y de la mama.	
Extraño	disfunción eréctil, ginecomastia
Desordenes generales y condiciones administrativas del sitio	
Frecuente	astenia, fatiga
Extraño	pirexia, dolor en el pecho, edema periférico, malestar general, sensación de calor, irritabilidad, dolor
Extraño	escalofríos, sensación anormal, xerosis

^s efecto adverso identificado después de la comercialización. De acuerdo con las instrucciones del Resumen de Características del Producto (Revisión 2, septiembre de 2009), la frecuencia de esta reacción adversa identificada después de la comercialización se determinó mediante la “regla de 3”.

Reacciones adversas notificadas con darunavir/cobicistat en pacientes adultos

Clasificación de órganos del sistema MedDRA Categoría de frecuencia	Efecto indeseable
---	-------------------

Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuente	hipersensibilidad (droga)
Extraño	síndrome inflamatorio de restauración inmune
Trastorno del metabolismo y la nutrición.	
Frecuente	anorexia, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperlipidemia
Condiciones psiquiátricas	
Frecuente	sueños anormales
Trastornos del sistema nervioso	
Muy común	dolores de cabeza
Desórdenes gastrointestinales	
Muy común	diarrea, náuseas
Frecuente	vómitos, dolor abdominal, distensión abdominal, dispepsia, flatulencia, aumento de las enzimas pancreáticas
Extraño	pancreatitis aguda
Trastornos hepatobiliares	
Frecuente	aumento de las enzimas hepáticas
Extraño	hepatitis*, hepatitis citolítica*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.	
Frecuente	erupciones cutáneas (incluyendo erupción macular, maculopapular, papular, eritematosa, pruriginosa, generalizada y dermatitis alérgica)
Extraño	angioedema, prurito, urticaria
Extraño	DRESS (reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos)*, síndrome de Stevens-Johnson*
Indeterminado	Síndrome de Lyell (necrólisis epidérmica tóxica)*, pustulosis exantemática generalizada aguda*
Condiciones musculoesqueléticas y sistémicas.	
Frecuente	mialgia
Extraño	osteonecrosis*
Trastornos del riñón y del tracto urinario	
Extraño	nefropatía cristalina* ⁵
Trastornos del sistema reproductivo y de la mama.	
Extraño	ginecomastia
Desórdenes generales y condiciones administrativas del sitio	
Frecuente	cansado
Extraño	astenia
Investigación	
Frecuente	aumento de la creatinina sérica

* estas reacciones adversas no se informaron en los ensayos clínicos de darunavir/cobicistat, pero se observaron durante el tratamiento con darunavir/ritonavir y es probable que también aparezcan con darunavir/cobicistat.

§ efecto adverso identificado después de la comercialización. De acuerdo con las instrucciones del Resumen de Características del Producto (Revisión 2, septiembre de 2009), la frecuencia de esta reacción adversa identificada post-comercialización se determinó mediante la “regla de 3”

Descripción de efectos secundarios específicos.

Erupciones

En los ensayos clínicos, las erupciones fueron en su mayoría de leves a moderadas, ocurrieron principalmente durante las primeras cuatro semanas de tratamiento y desaparecieron al continuar el tratamiento. En caso de reacción cutánea grave, ver sección de advertencias y precauciones. En un estudio de un solo grupo que evaluó darunavir 800 mg una vez al día combinado con cobicistat 150 mg una vez al día con otros antirretrovirales, el 2,2% de los pacientes interrumpieron el tratamiento debido a la erupción.

Durante el desarrollo clínico de raltegravir en pacientes pretratados, se observaron erupciones cutáneas con mayor frecuencia con combinaciones que contenían darunavir/ritonavir + raltegravir que con combinaciones que contenían darunavir/ritonavir sin raltegravir o raltegravir sin darunavir/ritonavir, lo que independientemente del vínculo causal establecido con el droga. Las erupciones que el investigador consideró relacionadas con el tratamiento ocurrieron con frecuencia similar. Las frecuencias de erupciones cutáneas ajustadas por la duración de la exposición fueron respectivamente 10,9, 4,2 y 3,8 por 100 pacientes-año (PA), independientemente del vínculo causal establecido; y respectivamente 2,4, 1,1 y 2,3 por 100 BP para erupciones relacionadas con el tratamiento. Las erupciones cutáneas observadas en los estudios clínicos fueron de intensidad leve a moderada y no dieron lugar a la interrupción del tratamiento.

Parámetros metabólicos

Durante el tratamiento antirretroviral puede producirse un aumento del peso corporal y de los niveles de lípidos y glucosa en sangre.

Problemas musculoesqueléticos

Se han informado niveles elevados de CPK, mialgia, miositis y, rara vez, rabdomiólisis con el uso de inhibidores de la proteasa, particularmente cuando se combinan con inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa.

Se han notificado casos de osteonecrosis, en particular, en pacientes con factores de riesgo conocidos, una fase avanzada de la enfermedad relacionada con el VIH o un tratamiento combinado a largo plazo con antirretrovirales. Se desconoce su frecuencia de aparición.

Síndrome Inflamatorio de Restauración Inmunitaria

En pacientes infectados por VIH con inmunodeficiencia grave en el momento del inicio de la terapia antirretroviral combinada, puede ocurrir una respuesta inflamatoria a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales. También se han informado enfermedades autoinmunes (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune); sin embargo, el

tiempo de aparición descrito es más variable y estos acontecimientos pueden ocurrir varios meses después del inicio del tratamiento.

Sangrado en pacientes con hemofilia

Se han notificado casos de aumento del sangrado espontáneo en pacientes con hemofilia que recibían inhibidores de la proteasa.

Población pediátrica

La evaluación de la seguridad de darunavir en combinación con ritonavir en la población pediátrica se basa en el análisis a las 48 semanas de los datos de seguridad de tres ensayos de fase II. Se evaluaron las siguientes poblaciones de pacientes:

- 80 niños y adolescentes de 6 a 17 años y con un peso mínimo de 20 kg, infectados por VIH-1 y pretratados con TAR que recibieron comprimidos de darunavir con dosis bajas de ritonavir dos veces al día en combinación con otros fármacos antirretrovirales.
 - 21 niños de 3 a < 6 años y con un peso de 10 kg a < 20 kg (incluidos 16 con un peso de 15 kg a < 20 kg), infectados por el VIH-1 y pretratados con TAR que recibieron la suspensión oral de 73 darunavir con baja -dosificar ritonavir dos veces al día en combinación con otros medicamentos antirretrovirales.
 - 12 niños y adolescentes de 12 a 17 años y que pesen al menos 40 kg, infectados por VIH-1 y sin tratamiento previo con TAR, que recibieron comprimidos de darunavir con dosis bajas de ritonavir una vez al día en combinación con otros medicamentos antirretrovirales.
- En general, el perfil de seguridad en esta población pediátrica fue similar al observado en la población adulta.

La evaluación de la seguridad de darunavir en combinación con cobicistat en la población pediátrica se realizó en adolescentes de entre 12 y 18 años de edad, con un peso mínimo de 40 kg como parte del ensayo clínico GS-US- 216-0128 (pre- -tratados, controlados virológicamente, N=7). Los análisis de seguridad en adolescentes no identificaron nuevos problemas de seguridad en comparación con el perfil de seguridad conocido de darunavir y cobicistat en adultos.

Otras poblaciones especiales

Pacientes coinfectados con hepatitis B y/o hepatitis C.

Entre los 1.968 pacientes pretratados que recibieron darunavir en combinación con ritonavir 600/100 mg dos veces al día, 236 pacientes estaban coinfectados con el virus de la hepatitis B o C. Los pacientes coinfectados tenían más probabilidades de tener aumentos en las transaminasas hepáticas al inicio y durante el tratamiento. que aquellos sin hepatitis viral crónica.

Sobredosis

La experiencia de sobredosis aguda en humanos con darunavir coadministrado con cobicistat o dosis bajas de ritonavir es limitada. Se han administrado dosis únicas de hasta 3200 mg de solución oral de darunavir sola y hasta 1600 mg de comprimido de darunavir combinado con ritonavir a voluntarios sanos sin efectos sintomáticos nocivos.

No se conoce ningún antídoto específico para la sobredosis de darunavir. El tratamiento de la sobredosis de darunavir incluye medidas de seguimiento generales, como el seguimiento de los signos vitales y el estado clínico del paciente. Dado que darunavir está altamente unido a las proteínas plasmáticas, es poco probable que la diálisis sea eficaz para eliminar significativamente el principio activo.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario:

El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por VIH. Se debe informar a los pacientes que después de iniciar el tratamiento con DARUNAVIR, no deben cambiar la dosis, la forma farmacéutica ni interrumpir el tratamiento sin el consejo de su médico.

El perfil de interacción de darunavir varía según el potenciador farmacocinético, ritonavir o cobicistat, con el que se utiliza. Por tanto, las contraindicaciones y recomendaciones relativas a la administración concomitante de fármacos con darunavir pueden ser diferentes dependiendo del refuerzo farmacocinético asociado (ritonavir o cobicistat).

Posología

Darunavir siempre debe administrarse por vía oral con cobicistat o con dosis bajas de ritonavir como refuerzo farmacocinético y en combinación con otros medicamentos antirretrovirales. Por lo tanto, se debe consultar el Resumen de características del producto de cobicistat o ritonavir, si corresponde, antes de iniciar el tratamiento con DARUNAVIR. Cobicistat no está indicado para uso dos veces al día, ni para uso en población pediátrica menor de 12 años y con peso inferior a 40 kg.

Darunavir también puede estar disponible como suspensión oral para uso en pacientes que no pueden tragar las tabletas.

Pacientes adultos que nunca han recibido Terapia Antirretroviral (TAR)

La dosis recomendada es de 800 mg una vez al día, administrada con cobicistat 150 mg una vez al día o ritonavir 100 mg una vez al día, tomado con una comida. Se pueden utilizar comprimidos de Darunavir de 400 mg y 800 mg para obtener la dosis de 800 mg una vez al día.

Pacientes adultos pretratados con TAR

Las dosis recomendadas son las siguientes:

- En pacientes pretratados con TAR sin ninguna mutación asociada con resistencia a darunavir (DRV-RAM)* y que tengan un nivel plasmático de ARN del VIH-1 < 100.000 copias/mL y un recuento de CD4+ $\geq 100 \times 10^6$ células/L, se puede utilizar la dosis de 800 mg una vez al día combinada con 150 mg de cobicistat una vez al día o 100 mg de ritonavir una vez al día, tomados con una comida. Se pueden utilizar comprimidos de DARUNAVIR de 400 mg y 800 mg para obtener la dosis de 800 mg una vez al día.
- En todos los demás pacientes pretratados con TAR o cuando no se dispone de pruebas de resistencia genotípica del VIH-1, la dosis recomendada es de 600 mg dos veces al día

combinados con 100 mg de ritonavir dos veces al día, tomados durante una comida. Consulte los Resúmenes de características del producto para comprimidos de darunavir de 75 mg, 150 mg, 300 mg o 600 mg.

*DRV-RAM: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V y L89V

Población pediátrica que nunca ha recibido TAR (de 3 a 17 años y que pese al menos 40 kg)

La dosis recomendada es de 800 mg una vez al día en combinación con ritonavir 100 mg una vez al día con una comida o 800 mg una vez al día con cobicistat 150 mg con una comida (en adolescentes a partir de 12 años). Se pueden utilizar comprimidos de DARUNAVIR de 400 mg y 800 mg para implementar el régimen de 800 mg una vez al día. No se ha establecido la dosis de cobicistat para uso con DARUNAVIR en niños menores de 12 años.

Población pediátrica pretratada con TAR (de 3 a 17 años y con un peso mínimo de 40 kg).
No se ha establecido la dosis de cobicistat para uso con DARUNAVIR en niños menores de 12 años.

Las dosis recomendadas son las siguientes:

- En pacientes pretratados con TAR sin ninguna mutación asociada con resistencia a darunavir (DRV-RAM)* y que tengan un nivel plasmático de ARN del VIH-1 < 100.000 copias/mL y un recuento de CD4+ $\geq 100 \times 10^6$ células/L, se puede utilizar una dosis de 800 mg una vez al día con 100 mg de ritonavir una vez al día con una comida, o 800 mg una vez al día con 150 mg de cobicistat una vez al día con una comida (en adolescentes de 12 años o más). Se pueden utilizar comprimidos de DARUNAVIR de 400 mg u 800 mg para alcanzar una dosis de 800 mg una vez al día. No se ha establecido la dosis de cobicistat para uso con DARUNAVIR 400 mg u 800 mg en niños menores de 12 años.
- En todos los demás pacientes tratados previamente con TAR, o si no se dispone de pruebas de resistencia genotípica del VIH-1, la dosis recomendada se describe en el Resumen de las características del producto de darunavir en comprimidos de 75 mg, 150 mg, 300 mg y 600 mg.

*DRV-RAM: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V y L89V

Consejos si olvida una o más dosis

Si se omite una dosis de DARUNAVIR y/o cobicistat o ritonavir una vez al día dentro de las 12 horas posteriores al horario de dosificación habitual, se debe informar a los pacientes que tomen la dosis prescrita de DARUNAVIR y cobicistat o ritonavir con alimentos. Si la dosis omitida se nota más de 12 horas después del horario de dosificación habitual, no se debe tomar la dosis omitida y el paciente debe continuar con el horario de dosificación habitual.

Esta recomendación se basa en la vida media de darunavir en presencia de cobicistat o ritonavir y el intervalo de dosis recomendado de aproximadamente 24 horas.

Si un paciente vomita dentro de las 4 horas posteriores a la toma del medicamento, se debe tomar otra dosis de DARUNAVIR combinado con cobicistat o ritonavir con alimentos

lo antes posible. Si un paciente vomita más de 4 horas después de tomar el medicamento, no necesita tomar otra dosis de DARUNAVIR combinado con cobicistat o ritonavir hasta la siguiente dosis programada.

Poblaciones especiales:

Personas mayores

La información disponible es limitada en esta población, por lo que DARUNAVIR debe utilizarse con precaución en este grupo de edad.

Insuficiencia hepática

Darunavir se metaboliza por vía hepática. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh); sin embargo, DARUNAVIR debe usarse con precaución en estos pacientes. No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática grave. La insuficiencia hepática grave podría provocar una mayor exposición a darunavir y un empeoramiento de su perfil de seguridad. Por este motivo, DARUNAVIR no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child Pugh).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de darunavir/ritonavir en pacientes con insuficiencia renal. Cobicistat no se ha estudiado en pacientes en diálisis; por lo tanto, no se puede hacer ninguna recomendación sobre el uso de darunavir/cobicistat en estos pacientes.

Cobicistat inhibe la secreción tubular de creatinina y puede provocar un ligero aumento de la creatinina sérica y una ligera disminución del aclaramiento de creatinina. Por tanto, el uso del aclaramiento de creatinina para evaluar la capacidad de eliminación renal puede ser engañoso. Cobicistat, como refuerzo farmacocinético de darunavir, no debe iniciarse en pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 70 ml/min si se coadministra con otro fármaco que requiere ajuste de dosis según el aclaramiento de creatinina: p. ex. emtricitabina, lamivudina, tenofovir disoproxilo (como fumarato, fosfato o succinato) o adefovir diprovixilo.

Para obtener más información sobre cobicistat, consulte el Resumen de características del producto de cobicistat.

Población pediátrica

DARUNAVIR no debe usarse en niños

- Menores de 3 años por motivos de seguridad, o
- de peso inferior a 15 kg, ya que no se ha establecido la dosis a utilizar en esta población en un número suficiente de pacientes.

DARUNAVIR combinado con cobicistat no debe utilizarse en niños de 3 a 11 años que pesen < 40 kg, ya que no se ha establecido la dosis de cobicistat que se utilizará en esta población.

Los comprimidos de DARUNAVIR de 400 mg y 800 mg no son adecuados para esta población de pacientes. Hay otras formulaciones disponibles, consulte el Resumen de características del producto DARUNAVIR 600 mg comprimidos.

Embarazo y posparto

No es necesario ajustar la dosis de darunavir/ritonavir durante el embarazo y el período posparto. Darunavir/ritonavir sólo debe utilizarse durante el embarazo si el beneficio esperado justifica el riesgo potencial.

El tratamiento con darunavir/cobicistat 800/150 mg durante el embarazo da como resultado una exposición baja a darunavir. Por lo tanto, el tratamiento con darunavir/cobicistat no debe iniciarse durante el embarazo y las mujeres que queden embarazadas mientras toman darunavir/cobicistat deben cambiar el tratamiento (ver secciones advertencias y precauciones y reacciones adversas) Se puede considerar darunavir/ritonavir como alternativa.

Modo de administración

Es necesario informar a los pacientes que deben tomar DARUNAVIR con cobicistat o una dosis baja de ritonavir dentro de los 30 minutos posteriores a terminar una comida. El tipo de alimento no influye en la exposición a darunavir.

Condición de venta: Con fórmula facultativa

Norma farmacológica: 4.1.3.0.N10

Por último, se requiere al interesado en sentido de ajustar los ítems de lactancia y posología al presente concepto.

3.1.13.15 FEXOFENADINA CLORHIDRATO 30 mg/5 mL + FENILEFRINA CLORHIDRATO 15 mg/5 mL

Expediente : 20243336

Radicado : 20221281238 / 20231152373

Fecha : 30/12/2022

Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional

Composición: Cada ml contiene fexofenadina clorhidrato 6 mg + fenilefrina clorhidrato 3 mg

Forma farmacéutica: Suspensión oral

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora:

1. Conceptuar y unificar sobre la información farmacológica (indicaciones, contraindicaciones, precauciones, advertencias, vía de administración, posología, condición de venta, norma

farmacológica y otras), para el producto FEXOFENADINA CLORHIDRATO 30mg/5mL + FENILEFRINA CLORHIDRATO 15mg/5mL SUSPENSIÓN ORAL.

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo FEXOFENADINA CLORHIDRATO + FENILEFRINA CLORHIDRATO, en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

CONCENTRACIÓN: Cada ml contiene fexofenadina clorhidrato 6 mg + fenilefrina clorhidrato 3mg

FORMA FARMACÉUTICA: Suspensión oral

INDICACIONES:

Antihistamínico y descongestionante para el manejo sintomático a corto plazo de la rinitis alérgica.

CONTRAINDICACIONES:

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a este medicamento o a cualquier ingrediente de la formulación.

También está contraindicado en los siguientes pacientes:

- con hipertensión grave o no controlada,
- enfermedad coronaria grave,
- con riesgo de glaucoma de ángulo cerrado,
- con riesgo de retención urinaria relacionada con trastornos uretrales o prostáticos,
- con el uso concomitante de inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) o dentro de los catorce (14) días posteriores a la suspensión de dicho tratamiento,
- que han mostrado sensibilidad a agentes adrenérgicos (las manifestaciones incluyen insomnio, mareos, debilidad, temblores o arritmias),
- con antecedentes de convulsiones,
- con el uso concomitante de otros agentes vasoconstrictores utilizados como descongestionantes nasales, ya sea administrados por vía oral o nasal.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

No tome con jugos de frutas.

Los simpaticomiméticos deben usarse con precaución en pacientes que reciben digitálicos.

Los simpaticomiméticos pueden causar estimulación del sistema nervioso central (SNC) y convulsiones o colapso cardiovascular acompañado de hipotensión.

Se han reportado síntomas neurológicos y psiquiátricos y latidos cardíacos irregulares después de la administración sistémica de vasoconstrictores, especialmente en casos de sobredosis.

No use concurrentemente con otros antihistamínicos y descongestionantes.

Cardiovascular

Debe usarse bajo consejo médico en pacientes con hipertensión, enfermedad cardíaca o accidente cerebrovascular.

El tratamiento debe interrumpirse si los pacientes desarrollan:

- Hipertensión
- Taquicardia, palpitaciones, arritmias cardíacas

Dependencia/Tolerancia

No hay datos disponibles que indiquen que se produzca abuso o dependencia.

Endocrino y Metabolismo

Debe usarse bajo consejo médico en pacientes con diabetes o hipertiroidismo.

Neurológico

La pseudoefedrina, al igual que otras aminas simpaticomiméticas, puede producir estimulación del sistema nervioso central con convulsiones.

Debe usarse bajo consejo médico en pacientes con hiperreactividad a la efedrina o psicosis.

Debe usarse bajo consejo médico en pacientes con administración concomitante de metilfenidato o agentes antimigrañosos, especialmente vasoconstrictores de alcaloides del cornezuelo (debido a la actividad α -simpaticomimética de la pseudoefedrina).

El tratamiento debe interrumpirse si los pacientes desarrollan:

- Cualquier síntoma neurológico, como el inicio o empeoramiento de dolor de cabeza.

Oftalmológico

Debe usarse con precaución en pacientes con presión intraocular aumentada.

Renal

Debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad renal. A los pacientes con función renal disminuida se les debe administrar una dosis inicial más baja, debido a la eliminación reducida de fexofenadina y pseudoefedrina.

Poblaciones especiales

Mujeres embarazadas

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debe usarse durante el embarazo solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

No se recomienda para mujeres en período de lactancia a menos que el beneficio potencial para la paciente supere el riesgo potencial para el lactante. Después de la administración de terfenadina a madres lactantes, la fexofenadina pasa a la leche materna humana y la

pseudoefedrina administrada sola se distribuye en la leche materna. La pseudoefedrina se excreta en la leche materna.

Geriatría

Los ancianos son más propensos a tener reacciones adversas a las aminas simpaticomiméticas. Los pacientes ancianos también pueden ser más sensibles a los efectos sobre el sistema nervioso central (SNC). Por lo tanto, el uso en esta población debe discutirse con un médico antes de su uso.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Oral

DOSIFICACIÓN:

Niños de 2 a 5 años: 2.5 mL cada 12 horas

Niños de 6 a 11 años: 10 mL cada 12 horas

Niños mayores de 12 años: 10 mL cada 12 horas

Mayores de 65 años: 5 mL cada 12 horas

No se recomienda su uso por más de una semana.

INTERACCIONES:

Interacciones entre medicamentos

El clorhidrato de fexofenadina no tiene efecto sobre la farmacocinética de eritromicina y ketoconazol. La administración conjunta de clorhidrato de fexofenadina con eritromicina o ketoconazol no resultó en aumentos significativos en el QTc. No se informaron diferencias en los efectos adversos, ya sea que este agente se administrara solo o en combinación con eritromicina o ketoconazol.

No se observó ninguna interacción entre la fexofenadina y el omeprazol. Dado que el clorhidrato de fexofenadina no sufre biotransformación hepática, es poco probable que interactúe con medicamentos que dependen del metabolismo hepático.

La administración de una dosis única de 20 mL de la suspensión de hidróxido de aluminio y magnesio seguida 15 minutos después por una dosis oral única de 120 mg de clorhidrato de fexofenadina resultó en una reducción significativa en la biodisponibilidad de la fexofenadina (reducción del 41% en el AUC (0-30h); reducción del 43% en el Cmax). Se recomienda dejar 2 horas entre la administración de clorhidrato de fexofenadina y antiácidos que contengan aluminio y magnesio.

El uso concomitante de pseudoefedrina con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) puede llevar a hipertensión paroxística e hipertermia, lo cual puede ser fatal. Debido a la larga duración de acción de los IMAO, esta interacción puede ocurrir hasta 2 semanas después de la discontinuación del IMAO. Por lo tanto, el uso concomitantemente con IMAO o dentro de las 2 semanas posteriores a la discontinuación del tratamiento con IMAO está contraindicado.

El uso concomitante de pseudoefedrina con medicamentos antihipertensivos que interfieren con la actividad simpática puede reducir sus efectos antihipertensivos.

El uso concomitante de pseudoefedrina con medicamentos antihipertensivos que interfieren con la actividad simpática puede reducir el efecto descongestivo de la pseudoefedrina.

El uso concomitante de pseudoefedrina con agentes simpaticomiméticos o vasoconstrictores puede tener efectos cardiovasculares aditivos.

El uso concomitante de pseudoefedrina con antidepresivos tricíclicos puede disminuir o aumentar el efecto de la pseudoefedrina.

El uso concomitante de pseudoefedrina con digitálicos, quinidina o antidepresivos tricíclicos puede aumentar el riesgo de arritmia cardíaca.

Interacciones entre medicamentos y alimentos

No tomar con jugos de frutas. La administración conjunta con una comida alta en grasas disminuyó la biodisponibilidad de la fexofenadina; sin embargo, la tasa o el grado de absorción de la pseudoefedrina no se vieron afectados. Debe tomarse con el estómago vacío.

Interacciones entre medicamentos y hierbas

No se han establecido interacciones con productos herbales.

Interacciones entre medicamentos y pruebas de laboratorio

Debe discontinuarse aproximadamente 3 días antes de los procedimientos de pruebas cutáneas, ya que los antihistamínicos pueden prevenir o disminuir reacciones positivas a las indicaciones de reactividad dérmica.

REACCIONES ADVERSAS:

ENSAYOS CLÍNICOS

En ensayos farmacocinéticos clínicos, los eventos adversos reportados fueron similares a la experiencia con fexofenadina en ensayos clínicos controlados con placebo y similares a los efectos atribuibles al clorhidrato de pseudoefedrina.

En ensayos clínicos controlados con placebo con fexofenadina sola, la incidencia de eventos adversos reportados fue similar a la observada con el placebo. No se revelaron tendencias aparentes de dosis en los eventos adversos.

Comúnmente se reportaron dolores de cabeza, fatiga, somnolencia, mareos y náuseas.

Eventos que se han reportado durante ensayos controlados con incidencias menores al 1% y similares al placebo y que se han reportado raramente durante la vigilancia posterior a la comercialización incluyen: nerviosismo, insomnio, trastornos del sueño o paroniria.

En casos raros, se han reportado erupciones, urticaria, prurito y reacciones de hipersensibilidad con manifestaciones como angioedema, opresión en el pecho, disnea, enrojecimiento y anafilaxis sistémica.

Las reacciones comunes reportadas con pseudoefedrina incluyen insomnio, boca seca, nerviosismo, náuseas, anorexia y palpitaciones. Pueden ocurrir dolores de cabeza, somnolencia, excitabilidad, inquietud, mareos y debilidad. Se han reportado taquicardia, actividad presora/hipertensión, arritmias cardíacas, pustulosis exantemática aguda generalizada (AGEP), retención urinaria y colitis isquémica.

Los medicamentos simpaticomiméticos también se han asociado con efectos adversos como miedo, ansiedad, tensión, temblores, alucinaciones, convulsiones, palidez, dificultad respiratoria, dificultad para orinar y colapso cardiovascular.

Se han reportado síntomas maníacos como insomnio, estado de ánimo elevado o irritable, autoestima inflada, mayor actividad o inquietud, pensamientos acelerados, habla rápida y distracción.

POST COMERCIALIZACIÓN

Trastornos psiquiátricos

Frecuencia desconocida: Ansiedad, agitación, alucinaciones, nerviosismo, síntomas maníacos como insomnio, estado de ánimo elevado o irritable, autoestima inflada, mayor actividad o inquietud, pensamientos acelerados, habla rápida y distracción

Trastornos del sistema nervioso

Frecuencia desconocida: Accidente cerebrovascular, dolor de cabeza, convulsiones, mareos, somnolencia, temblor

Trastornos cardíacos

Frecuencia desconocida: Palpitaciones, arritmia, taquicardia

Trastornos vasculares

Frecuencia desconocida: Hipertensión

Trastornos gastrointestinales

Frecuencia desconocida: Náuseas, vómitos, boca seca, disminución del apetito, colitis isquémica

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia desconocida: Reacciones de hipersensibilidad

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuencia desconocida: Disnea

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuencia desconocida: Erupción cutánea, urticaria, prurito, hiperhidrosis, pustulosis exantemática aguda generalizada (AGEP)

Trastornos renales y urinarios

Frecuencia desconocida: Disuria, retención urinaria

Trastornos generales y en el sitio de administración

Frecuencia desconocida: Sed, fatiga, astenia, dolor torácico

CONDICION DE VENTA:

Con formula facultativa

NORMA FARMACOLÓGICA:

3.0.0.0.N20 y 16.6.0.0.N10

La Sala aclara:

- La Norma Farmacológica 3.0.0.0.N30 no incluye la asociación de fexofenadina clorhidrato + fenilefrina clorhidrato.
- Incluir en la Norma Farmacológica 3.0.0.0.N20 la asociación de fexofenadina clorhidrato + fenilefrina clorhidrato suspensión oral 600 mg + 300 mg /100mL.

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACEUTICA	CONCENTRACION
R01BA53	FEXOFENADINA CLORHIDRATO + FENILEFRINA CLORHIDRATO	SUSPENSIÓN ORAL	600 mg + 300 mg /100mL

3.1.13.16 LOSARTAN POTÁSICO

Expediente : 20244612

Radicado : 20221283806

Fecha : 31/12/2022

Interesado : MSN LABORATORIES PRIVATE LIMITED / Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química Importados

Composición: Cada tableta contiene losartán potásico 25 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química Importados solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar y unificar sobre la Información farmacológica (indicaciones, contraindicaciones, precauciones,

257

Acta No. 13 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

advertencias, vía de administración, posología, interacciones y otras), para el producto en mención, teniendo en cuenta que una vez revisada la base de datos, no se encuentra concepto unificado y en negrilla en actas, para este principio activo, en la forma farmacéutica y vía de administración.

Lo anterior para dar continuidad al estudio de la solicitud de Solicitud de Registro Sanitario Nuevo del producto en referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora indica que la presente unificación aplica para todos los productos con principio activo LOSARTAN POTÁSICO, en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Composición:

Cada tableta contiene 25 mg de losartán potásico

Cada tableta contiene 50 mg de losartán potásico

Cada tableta contiene 100 mg de losartán potásico

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

- Antihipertensivo.
- Tratamiento de la enfermedad renal en pacientes adultos con hipertensión y diabetes mellitus tipo 2 con relación albumina/creatinina urinaria ≥ 300 mg/g.
- Tratamiento de falla cardíaca, cuando el tratamiento con inhibidores de la ECA ya no se considera apropiado. No se recomienda intercambiar a Losartán pacientes con falla cardíaca que están estables en el tratamiento con inhibidores de la ECA.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Segundo y tercer trimestre de embarazo.
- Insuficiencia hepática grave.
- El uso concomitante de losartán con aliskireno está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²).

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad

Angioedema. Se deben controlar estrechamente aquellos pacientes con antecedentes de angioedema (hinchazón de la cara, labios, garganta y/o lengua).

Hipotensión y desequilibrio hidroelectrolítico

En los pacientes con depleción del volumen y/o depleción de sodio por dosis altas de diuréticos, restricción de sal en la dieta, diarrea o vómitos, se puede producir una hipotensión sintomática, especialmente después de la primera dosis o tras realizar un

258

Acta No. 13 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

aumento de la dosis. Estos cuadros se deben corregir antes de iniciar la administración de Losartán, o bien se debe utilizar una dosis inicial más baja. Esto también aplica a niños de 6 a 18 años.

Desequilibrio electrolítico

Los desequilibrios electrolíticos son frecuentes en pacientes con insuficiencia renal, con o sin diabetes, y se deben solucionar. En un ensayo clínico realizado en pacientes diabéticos tipo 2 y nefropatía, la incidencia de hiperpotasemia fue mayor en el grupo tratado con Losartán en comparación con el grupo placebo. Por tanto, se deben controlar estrechamente las concentraciones plasmáticas de potasio, así como los valores de aclaramiento de creatinina, especialmente se debe controlar estrechamente en pacientes con insuficiencia cardíaca y un aclaramiento de creatinina entre 30-50 mL/min.

No se recomienda el uso concomitante de Losartán junto con diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos que puedan aumentar el potasio sérico (p. ej. medicamentos que contengan trimetoprim).

Insuficiencia hepática

Teniendo en cuenta los datos farmacocinéticos que muestran un aumento importante de las concentraciones plasmáticas de Losartán en pacientes cirróticos, se debe considerar una dosis menor en pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática. No existe experiencia terapéutica con Losartán en pacientes con insuficiencia hepática grave. Por tanto, no se debe administrar Losartán a pacientes con insuficiencia hepática grave.

No se recomienda Losartán en niños con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina, se han notificado casos de alteraciones en la función renal, incluido fracaso renal (en concreto, en pacientes cuya función renal es dependiente del sistema renina-angiotensina-aldosterona, tales como aquellos con insuficiencia cardíaca grave o con disfunción renal preexistente).

Al igual que otros medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, también se han notificado aumentos de los niveles de la urea en sangre y de creatinina sérica en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un solo riñón; estos cambios en la función renal pueden ser reversibles al interrumpir el tratamiento. Losartán se debe utilizar con precaución en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un solo riñón.

Uso en pacientes pediátricos con insuficiencia renal

Losartán no está recomendado en niños con una tasa de filtración glomerular < 30 mL/min/1,73 m² debido a la ausencia de datos.

La función renal se debe controlar con regularidad durante el tratamiento con Losartán ya que se puede deteriorar. Esto es especialmente relevante cuando Losartán se administra

en presencia de otras enfermedades (fiebre, deshidratación) que pueden afectar a la función renal.

El uso concomitante de Losartán e inhibidores de la ECA no está recomendado ya que se ha demostrado que altera la función renal.

Trasplante renal

No hay experiencia en pacientes con trasplante renal reciente.

Hiperaldosteronismo primario

De forma general los pacientes con aldosteronismo primario no responden a aquellos medicamentos antihipertensivos que actúan inhibiendo el sistema renina-angiotensina. Por tanto, no se recomienda el uso de Losartán.

Cardiopatía coronaria y enfermedad cerebrovascular

Al igual que con cualquier medicamento antihipertensivo, la disminución excesiva de la presión arterial en pacientes con enfermedad cardiovascular isquémica y enfermedad cerebrovascular puede provocar un infarto de miocardio o un ictus.

Insuficiencia cardíaca

En pacientes con insuficiencia cardíaca, con o sin insuficiencia renal, existe - al igual que con otros medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina - un riesgo de hipotensión arterial grave, e insuficiencia renal (con frecuencia aguda).

No hay suficiente experiencia clínica con Losartán en pacientes con insuficiencia cardíaca y con insuficiencia renal grave concomitante, en pacientes con insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la NYHA), así como en pacientes con insuficiencia cardíaca y arritmias cardíacas sintomáticas potencialmente mortales. Por tanto, Losartán se debe usar con precaución en estos grupos de pacientes. La combinación de Losartán con un betabloqueante se debe usar con precaución.

Estenosis aórtica y de la válvula mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva

Como con otros vasodilatadores, se debe tener precaución especial en pacientes que tenganestenosis aórtica o de la válvula mitral o cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

No utilizar terapia combinada con medicamentos que actúan sobre el SRA (IECA, ARA II o Aliskireno), excepto en aquellos casos que se considere imprescindible. En estos casos, el tratamiento debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de este tipo de pacientes, vigilando estrechamente la función renal, el balance hidroelectrolítico y la tensión arterial.

Excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de Lapp lactosa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Embarazo

No se debe iniciar el tratamiento con Losartán durante el embarazo. A menos que el tratamiento continuado con Losartán se considere esencial, el tratamiento de las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas se debe cambiar por un tratamiento antihipertensivo alternativo con un perfil de seguridad establecido de uso durante el embarazo. En caso de embarazo, el tratamiento con Losartán se debe interrumpir de forma inmediata y, si se considera adecuado, se debe iniciar un tratamiento alternativo.

Otras advertencias y precauciones

Se ha observado que Losartán y otros antagonistas de la angiotensina, al igual que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, son aparentemente menos eficaces disminuyendo la presión arterial en pacientes de raza negra que en pacientes que no son de raza negra. Probablemente este hecho sea debido a la mayor prevalencia de estados de niveles bajos de renina en la población hipertensa de raza negra.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (que incluye fallo renal agudo). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén.

Si se considera absolutamente imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a un estrecho y frecuente control de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Población pediátrica

No se recomienda el uso de losartán en niños menores de 6 años. La evidencia clínica disponible en el grupo etario de 6 a 18 años es limitada.

Embarazo

Losartán no debe utilizarse durante el primer trimestre del embarazo. Losartán está contraindicado durante el segundo y tercer del embarazo.

Los datos epidemiológicos disponibles sobre el riesgo de malformaciones tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo no permiten sacar conclusiones. Sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo de malformaciones congénitas. No hay estudios epidemiológicos disponibles sobre el uso de antagonistas de los receptores de angiotensina II, sin embargo, con esta clase podría existir un riesgo similar al observado con los inhibidores de la ECA. Salvo que el tratamiento con un antagonista de los receptores de angiotensina II se considere imprescindible, en pacientes que planean un embarazo se recomienda cambiar el tratamiento antihipertensivo a un fármaco con un perfil de seguridad establecido durante el embarazo.

Si se diagnostica un embarazo, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con losartán y, si es necesario, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición al tratamiento con antagonistas de la angiotensina II durante el segundo y tercer trimestre del embarazo causa fetotoxicidad (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación de los huesos del cráneo) y toxicidad en el recién nacido (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia).

En caso de exposición a losartán a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una ecografía fetal para comprobar la función renal y los huesos de la bóveda del cráneo.

Se debe controlar la presión arterial de los recién nacidos de madres tratadas con losartán.

Lactancia

Debido a la falta de información disponible sobre el uso de losartán durante la lactancia, no se recomienda losartán. Es preferible utilizar otros tratamientos con un perfil de seguridad bien establecido durante la lactancia, especialmente en recién nacidos y prematuros.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han estudiado los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, se debe advertir a los conductores o usuarios de máquinas que los tratamientos antihipertensivos pueden provocar en ocasiones mareos o somnolencia, especialmente al iniciar el tratamiento o al aumentar la dosis.

Dosificación y grupo etario:

Posología:

Hipertensión:

La dosis habitual de inicio y de mantenimiento es de 50 mg una vez al día para la mayoría de los pacientes. El efecto antihipertensivo máximo se alcanza a las 3-6 semanas de iniciar el tratamiento. En algunos pacientes se puede lograr un efecto beneficioso adicional aumentando la dosis a 100 mg una vez al día (por la mañana).

Losartán se puede administrar junto con otros medicamentos antihipertensivos, especialmente con diuréticos (p. ej. hidroclorotiazida).

Pacientes hipertensos con diabetes tipo II con proteinuria $\geq 0,5\text{g/día}$:

La dosis habitual de inicio es 50 mg una vez al día. Al mes de haber iniciado el tratamiento, la dosis se puede aumentar hasta 100 mg una vez al día en función de la respuesta de la presión arterial. Losartán se puede administrar junto con otros medicamentos antihipertensivos (p. ej., diuréticos, antagonistas del calcio, bloqueantes alfa o beta y medicamentos de acción central) (ver secciones 3.3, 3.4, 3.5 y 4.1), así como con insulina y otros medicamentos hipoglucemiantes frecuentemente utilizados (p. ej. sulfonilureas, glitazonas e inhibidores de la glucosidasa).

Insuficiencia cardíaca:

La dosis habitual de inicio de Losartán en pacientes con insuficiencia cardíaca es de 12,5 mg una vez al día. De forma general, la dosis se debe aumentar a intervalos semanales (es decir, 12,5 mg al día, 25 mg al día, 50 mg al día, 100 mg al día, hasta una dosis máxima de 150 mg al día) según la tolerabilidad del paciente.

Pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda confirmada mediante ECG:

La dosis habitual de inicio es de 50 mg de Losartán una vez al día. En función de la respuesta de la presión arterial se debe añadir una dosis baja de hidroclorotiazida y/o incrementar la dosis de Losartán hasta 100 mg una vez al día.

Poblaciones especiales:

Uso en pacientes con depleción del volumen intravascular:

En pacientes con depleción del volumen intravascular (p. ej. aquellos tratados con dosis altas de diuréticos), se debe considerar una dosis inicial de 25 mg una vez al día.

Uso en pacientes con insuficiencia renal y en pacientes en hemodiálisis:

No es necesario realizar ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal ni en pacientes en hemodiálisis.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática:

En aquellos pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática se debe considerar el uso de una dosis menor. No hay experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática grave. Por tanto, Losartán está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Población pediátrica:

La información sobre la seguridad y la eficacia en menores de 18 años es limitada y no permite establecer una recomendación posológica.

Uso en personas de edad avanzada:

Normalmente no es necesario el ajuste de dosis en personas de edad avanzada, aunque en aquellos pacientes mayores de 75 años se debe valorar iniciar el tratamiento con 25 mg.

Forma de administración: Vía Oral

Las tabletas de Losartán se deben tragar enteros con un vaso de agua.

Las tabletas de Losartán se pueden administrar con o sin alimentos.

Vía de administración: Oral

Interacciones:

Otros medicamentos antihipertensivos pueden aumentar la acción hipotensora de Losartán. El uso concomitante con otras sustancias que pueden inducir hipotensión como reacción adversa (como antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, baclofeno y amifostina) puede aumentar el riesgo de hipotensión.

Losartán se metaboliza principalmente por el citocromo P450 (CYP) 2C9 dando lugar al metabolito activo carboxiácido. Durante un ensayo clínico, se observó que fluconazol (inhibidor de CYP2C9) disminuye la exposición al metabolito activo aproximadamente en un 50%. Y se observó que el tratamiento concomitante con Losartán y rifampicina (inductor de enzimas relacionadas con el metabolismo) produjo una reducción del 40% en la concentración plasmática del metabolito activo. Se desconoce la relevancia clínica de este efecto. No se encontraron diferencias en la exposición cuando se administró en combinación con fluvastatina (inhibidor débil de CYP2C9).

Al igual que ocurre con otros medicamentos que bloquean la angiotensina II o sus efectos, el uso concomitante con medicamentos que retienen potasio (p. ej. diuréticos ahorradores de potasio: amilorida, triamtereno, espironolactona) o que pueden aumentar los niveles de potasio (p. ej. heparina, medicamentos que contengan trimetoprim), suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio, puede dar lugar a aumentos en el potasio sérico. Por tanto, la administración conjunta no se aconseja.

Se han notificado casos de aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y toxicidad cuando se administró litio junto con inhibidores de la ECA. También se han notificado casos muy raros con antagonistas del receptor de la angiotensina II. La administración conjunta de litio y Losartán se debe realizar con precaución. Si esta combinación se considera imprescindible, se recomienda controlar los niveles séricos de litio durante el uso concomitante.

Cuando los antagonistas de la angiotensina II se administran junto con AINEs (p. ej. inhibidores selectivos de la COX-2, ácido acetilsalicílico a dosis antiinflamatorias, y AINEs no selectivos), se puede producir una reducción del efecto antihipertensivo. El uso concomitante de antagonistas de la angiotensina II o diuréticos y AINEs puede dar lugar a un riesgo mayor de empeoramiento de la función renal, que incluye posible fallo renal agudo y un aumento en el potasio sérico, especialmente en pacientes con mala función renal preexistente. La combinación se debe administrar con precaución, especialmente en personas de edad avanzada. Los pacientes se deben hidratar adecuadamente y se debe considerar vigilar su función renal tras el inicio del tratamiento concomitante y posteriormente de forma periódica.

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén, se asocia con una mayor frecuencia de reacciones adversas tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (que incluye fallo renal agudo) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA.

Jugo de Toronja o Pomelo

Contiene componentes que inhiben las enzimas CYP450 y pueden disminuir la concentración del metabolito activo de losartán, lo que puede reducir el efecto terapéutico. Se debe evitar el consumo de zumo de pomelo mientras se toma losartán.

Reacciones adversas:

Losartán se ha evaluado en ensayos clínicos como se detalla a continuación:

- En un ensayo clínico controlado de > 3.000 pacientes adultos, de 18 años y mayores, con hipertensión esencial.
- En un ensayo clínico controlado en 177 pacientes pediátricos hipertensos de 6 a 16 años.
- En un ensayo clínico controlado de > 9.000 pacientes hipertensos, de 55 a 80 años, con hipertrofia ventricular izquierda.
- En ensayos clínicos controlados de > 7.700 pacientes adultos con insuficiencia cardíaca crónica.
- En un ensayo clínico controlado de > 1.500 pacientes con diabetes tipo 2, de 31 años y mayores, con proteinuria.

En estos ensayos clínicos, la reacción adversa más frecuente fue mareo.

La frecuencia de las reacciones adversas incluidas a continuación se define utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. La frecuencia de reacciones adversas identificadas a partir de los ensayos clínicos controlados con placebo y de la experiencia poscomercialización.

Efecto indeseable	Frecuencia de reacciones adversas por indicación.				Otro
	Hipertensión	Pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda.	Insuficiencia cardíaca Crónica	Hipertensión y diabetes tipo 2 con Insuficiencia renal	Experiencia post-comercialización
Trastornos de la sangre y del sistema linfático.					
Anemia			Frecuente		Frecuencia indeterminada
Trombocitopenia					Frecuencia indeterminada
Trastornos del sistema inmunológico					
Reacciones de hipersensibilidad, reacciones anafilácticas, angioedema* y vasculitis**					Extraño

Efecto indeseable	Frecuencia de reacciones adversas por indicación.				Otro
	Hipertensión	Pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda.	Insuficiencia cardíaca Crónico	Hipertensión y diabetes tipo 2 con Insuficiencia renal	Experiencia post-comercialización
Condiciones psiquiátricas					
Depresión					Frecuencia indeterminada
Trastornos del sistema nervioso					
Mareo	Frecuente	Frecuente	Frecuente	Frecuente	
Somnolencia	Extraño				
Dolores de cabeza	Extraño		Extraño		
Trastornos del sueño	Extraño				
Parestesias			Extraño		
Migraña					Frecuencia indeterminada
Disgeusia					Frecuencia indeterminada
Trastornos del oído y del laberinto					
Mareo	Frecuente	Frecuente			
Tinnitus					Frecuencia indeterminada
Enfermedades del corazón					
Palpitaciones	Extraño				
Angina de pecho	Extraño				
Síncope			Extraño		
Fibrilación auricular			Extraño		
Accidente vascular cerebral			Extraño		
Trastornos vasculares					
Hipotensión (ortostática) (incluidos efectos ortostáticos)	Extraño		Frecuente	Frecuente	

Efecto indeseable	Frecuencia de reacciones adversas por indicación.				Otro
	Hipertensión	Pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda.	Insuficiencia cardíaca Crónico	Hipertensión y diabetes tipo 2 con Insuficiencia renal	Experiencia post-comercialización
dependientes de la dosis) II					
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.					
Disnea			Extraño		
Tos			Extraño		Frecuencia indeterminada
Desórdenes gastrointestinales					
Dolor abdominal	Extraño				
Estreñimiento obstinado	Extraño				
Diarrea			Extraño		Frecuencia indeterminada
Náuseas			Extraño		
Vómitos			Extraño		
Trastornos hepatobiliares					
Pancreatitis					Frecuencia indeterminada
Hepatitis					Extraño
Anomalías de la función hepática					Frecuencia indeterminada
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.					
Urticaria			Extraño		Frecuencia indeterminada
Prurito			Extraño		Frecuencia indeterminada
Erupción cutánea	Extraño		Extraño		Frecuencia indeterminada
Fotosensibilidad					Frecuencia indeterminada
Condiciones musculoesqueléticas y sistémicas.					
Mialgia					Frecuencia indeterminada

Efecto indeseable	Frecuencia de reacciones adversas por indicación.				Otro
	Hipertensión	Pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda.	Insuficiencia cardíaca Crónico	Hipertensión y diabetes tipo 2 con Insuficiencia renal	Experiencia post-comercialización
Artralgia					Frecuencia indeterminada
Rabdomiólisis					Frecuencia indeterminada
Trastornos del riñón y del tracto urinario					
Función renal alterada			Frecuente		
Insuficiencia renal			Frecuente		
Trastornos del sistema reproductivo y de la mama.					
Disfunción eréctil/impotencia					Frecuencia indeterminada
Desordenes generales y condiciones administrativas del sitio					
Astenia	Extraño	Frecuente	Extraño	Frecuente	
Cansado	Extraño	Frecuente	Extraño	Frecuente	
Edema	Extraño				
Debilidad					Frecuencia indeterminada
Investigaciones					
Hiperpotasemia	Frecuente		Extraño [†]	Frecuente [‡]	
Alanina aminotransferasa (ALT) elevada [§]	Extraño				
Uremia elevada, creatinina sérica y potasio sérico.			Frecuente		
Hiponatremia					Frecuencia indeterminada
Hipoglucemia				Frecuente	

***Que incluye hinchazón de la laringe, glotis, cara, labios, faringe y/o lengua (causando obstrucción de la vía aérea); en algunos de estos pacientes, el angioedema ya había sido notificado en el pasado con la administración de otros medicamentos, incluidos los inhibidores de la ECA.**

****Incluida púrpura de Henoch-Schönlein .**

Especialmente en pacientes con depleción intravascular, p. ej. pacientes con insuficiencia cardíaca grave o en tratamiento con dosis altas de diuréticos.

+ Frecuente en pacientes que recibieron 150 mg de Losartán en lugar de 50 mg.

‡ En un ensayo clínico realizado en pacientes con diabetes tipo 2 con nefropatía, el 9,9% de los pacientes tratados con las tabletas de Losartán y el 3,4% de los pacientes tratados con placebo desarrollaron hiperpotasemia >5,5 mmol/l.

§ Normalmente se resolvió tras suspender el tratamiento.

Las siguientes reacciones adversas adicionales se produjeron con más frecuencia en pacientes que recibieron Losartán que los que recibieron placebo (frecuencias no conocidas): dolor de espalda, infección del tracto urinario, síntomas tipo gripal.

Trastornos renales y urinarios:

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se han notificado cambios en la función renal, incluido fracaso renal en pacientes de riesgo; estos cambios en la función renal pueden ser reversibles al interrumpir el tratamiento.

Población pediátrica

El perfil de reacciones adversas en pacientes pediátricos parece ser similar al observado en pacientes adultos. Los datos en la población pediátrica son limitados.

Sobredosis:

Síntomas de sobredosis

Los datos sobre sobredosis en humanos son limitados, sin embargo los efectos más probables se asociarían a hipotensión y taquicardia. No obstante la bradicardia podría ocurrir debido a la estimulación parasimpática (vagal).

Tratamiento de la sobredosis

En caso de hipotensión sintomática se debe iniciar tratamiento de soporte, que dependerá del tiempo de ingesta y gravedad de los síntomas, buscando la estabilización del sistema cardiovascular.

Ante la ingestión vía oral, se recomienda administración de carbón activado, con vigilancia estricta del estado hemodinámico, y manejo subyacente.

Losartán ni su metabolito activo pueden eliminarse mediante hemodiálisis.

Condición de venta: Con fórmula facultativa

Adicionalmente, la(s) concentración(es) de principio activo y forma farmacéutica fue(ron) incluida(as) en Norma Farmacológica: 7.3.0.0.N10

3.1.13.17 MIRTAZAPINA

Expediente : 20250795

Radicado : 20231069635

Fecha : 17/03/2023

Interesado: : TORRENT PHARMACEUTICALS LIMITED/ Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química Importados

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química Importados, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre la información farmacológica para el principio activo MIRTAZAPINA en forma farmacéutica tabletas; por cuanto, no se evidencian conceptos de aprobación en las actas de las Salas Especializadas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora indica que, la presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo MIRTAZAPINA en las siguientes concentraciones y forma farmacéutica:

Concentración:

Cada tableta contiene mirtazapina 30 mg

Cada tableta contiene mirtazapina 45 mg

Forma farmacéutica:

Tableta

Indicaciones:

Tratamiento de episodios de depresión mayor en adultos

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Uso concomitante de mirtazapina con inhibidores de la monoaminoxidasa (incluidos linezolid o azul de metileno dado el aumento de síndrome serotoninérgico)

Precauciones y advertencias:

Población pediátrica

Mirtazapina no debe utilizarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años. Se observaron comportamientos suicidas (intentos de suicidio e ideación suicida) y hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento de confrontación e irritación) en los ensayos clínicos, con más frecuencia en niños y adolescentes tratados con antidepresivos frente a aquellos tratados con placebo. Si en base a las necesidades clínicas se toma la decisión de tratar, debe supervisarse cuidadosamente la aparición de síntomas de suicidio en el paciente. Además, no hay datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes en cuanto al crecimiento, la madurez y el desarrollo cognitivo y conductual.

Suicidio/ ideación suicida o empeoramiento clínico

La depresión está asociada a un incremento del riesgo de ideación suicida, autolesiones y suicidio (episodios suicidas). Este riesgo persiste hasta que se produce una remisión significativa. Como la mejoría puede no aparecer hasta pasadas las primeras semanas de tratamiento, los pacientes deben ser controlados regularmente hasta que se evidencie esta mejoría. Según la experiencia clínica general, el riesgo de suicidio puede aumentar en las primeras fases de la recuperación.

Los pacientes con antecedentes de episodios suicidas o aquellos que presentan un grado significativo de ideación suicida antes de comenzar con el tratamiento, tienen un mayor riesgo de tener ideación e intentos suicidas, y deben ser cuidadosamente controlados durante el tratamiento. Un meta-análisis de ensayos clínicos controlados con placebo de medicamentos antidepresivos en adultos con trastornos psiquiátricos mostró un riesgo incrementado de casos de comportamiento suicida con antidepresivos frente a placebo en pacientes menores de 25 años.

El tratamiento con antidepresivos debe acompañarse de una supervisión cuidadosa de los pacientes, en particular aquellos de alto riesgo, especialmente al principio del tratamiento y cuando se modifica la dosis. Debe alertarse a los pacientes (y a sus cuidadores) sobre la necesidad de controlar la aparición de un empeoramiento clínico, pensamientos o comportamiento suicida y cambios inusuales en el comportamiento y que consulten con su médico inmediatamente si se presentan estos síntomas.

Respecto a la posibilidad de suicidio, en particular al inicio del tratamiento, debe proporcionarse al paciente solamente la menor cantidad de comprimidos de mirtazapina, acorde con el tratamiento del paciente, con el fin de reducir el riesgo de sobredosis.

Depresión de la médula ósea

Durante el tratamiento con mirtazapina, se han notificado casos de depresión de la médula ósea, que normalmente se presentan como granulocitopenia o agranulocitosis (recuento absoluto de neutrófilos $<500/\text{mm}^3$ asociado a síntomas como fiebre, infección, etc.). Se han notificado casos de agranulocitosis reversible como acontecimiento adverso raro en ensayos clínicos con mirtazapina. Después de la comercialización de mirtazapina, se han notificado agranulocitosis en casos muy raros, la mayoría reversibles, pero en algunos casos con resultado de muerte. La mayoría de estos casos mortales están relacionados con pacientes mayores de 65 años. El médico debe vigilar la aparición de síntomas como fiebre, dolor de garganta, estomatitis u otros signos de infección; si se presentan tales síntomas debe suspenderse el tratamiento y realizarse un hemograma.

Ictericia

El tratamiento debe suspenderse si se presenta ictericia.

Situaciones que necesitan supervisión

Es necesario establecer la pauta posológica cuidadosamente, así como realizar un seguimiento regular en pacientes con:

- Epilepsia y síndrome orgánico cerebral: aunque la experiencia clínica indica que raramente se producen convulsiones epilépticas en pacientes tratados con mirtazapina, al igual que con otros antidepresivos, debe introducirse mirtazapina con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones. El tratamiento debe interrumpirse en todo paciente que desarrolle convulsiones o cuando haya un incremento de la frecuencia de las convulsiones.
- Insuficiencia hepática: tras una dosis oral única de 15 mg de mirtazapina, el aclaramiento de mirtazapina disminuyó aproximadamente un 35 % en pacientes con insuficiencia

hepática de leve a moderada frente a sujetos con la función hepática normal. La concentración plasmática promedio de mirtazapina aumentó aproximadamente un 55 %.

- Insuficiencia renal: tras una dosis oral única de 15 mg de mirtazapina, en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina < 40 ml/min) y grave (aclaramiento de creatinina ≤ 10 ml/min) el aclaramiento de mirtazapina disminuyó aproximadamente un 30 % y 50 % respectivamente, frente a sujetos normales. La concentración plasmática promedio de mirtazapina aumentó un 55 % y un 115 % respectivamente. No se encontraron diferencias significativas en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina < 80 ml/min) en comparación con el grupo control.

- Enfermedades cardíacas como alteraciones de la conducción, angina de pecho e infarto de miocardio reciente; en estas situaciones se deben tomar las precauciones habituales y administrar con precaución los medicamentos concomitantes.

- Hipotensión.

-Diabetes mellitus: los antidepresivos pueden alterar el control de la glucemia en pacientes diabéticos. Puede ser necesario ajustar las dosis de insulina y/o hipoglucemiante oral y se recomienda un riguroso control.

-Incremento del peso/ Apetito: Mirtazapina se asocia al incremento del apetito y del peso

Al igual que con otros antidepresivos, debe tenerse en cuenta lo siguiente:

- Puede darse un empeoramiento de los síntomas psicóticos cuando se administran antidepresivos a pacientes con esquizofrenia u otras alteraciones psicóticas; pueden intensificarse los pensamientos paranoicos.

- Si se trata la fase depresiva del trastorno bipolar puede transformarse en fase maníaca. Los pacientes con antecedentes de manía/hipomanía deben ser controlados cuidadosamente. Debe abandonarse el tratamiento con mirtazapina en caso de que el paciente entrase en una fase maníaca.

- Aunque mirtazapina no produce adicción, la experiencia tras la comercialización muestra que la suspensión brusca del tratamiento después de la administración a largo plazo a veces puede causar síndrome de abstinencia. La mayoría de las reacciones del síndrome de abstinencia son leves y autolimitadas. Entre los diferentes síntomas del síndrome de abstinencia citados, los más frecuentes son mareos, agitación, ansiedad, cefalea y náuseas. Aunque estos síntomas han sido comunicados como de síndrome de abstinencia, debería tenerse en cuenta que pueden estar relacionados con la enfermedad subyacente. Se recomienda dejar el tratamiento con mirtazapina gradualmente.

- Debe tenerse cuidado en pacientes con alteraciones de la micción como hipertrofia prostática y en pacientes con glaucoma agudo de ángulo estrecho y presión intraocular elevada (aunque haya pocas probabilidades de problemas con mirtazapina ya que tiene una actividad anticolinérgica muy débil).

- Acatisia/inquietud psicomotora: se ha asociado el uso de antidepresivos con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente desagradable o angustiante y la necesidad de moverse a menudo, frecuentemente acompañada de la incapacidad de sentarse o estarse quieto.

-Somnolencia: se debe tener precaución en pacientes que realicen actividades que requieran estar alerta, incluyendo operar vehículos y maquinaria pesada. El uso concomitante de mirtazapina con benzodiacepinas y alcohol está contraindicado.

-Elevación de las transaminasas: la mirtazapina debe ser usada con precaución en pacientes con lesión hepática.

-Activación de manía o hipomanía: en pacientes con trastorno bipolar, en manejo con mirtazapina o cualquier otro antidepresivo para un episodio depresivo puede desencadenar un episodio mixto maniaco.

Esto podría ocurrir con más frecuencia en las primeras semanas de tratamiento. En pacientes que desarrollan estos síntomas, el aumento de dosis podría ser perjudicial.

- Tras la comercialización de mirtazapina, se han notificado casos de QT prolongado, Torsades de pointes, taquicardia ventricular y muerte repentina. La mayoría de las notificaciones se produjeron asociadas a sobredosis o en pacientes con otros factores de riesgo de QT prolongado, incluyendo el uso concomitante de medicamentos que prolongan el intervalo QTc.

Debe tenerse cuidado cuando se prescribe mirtazapina a pacientes con enfermedad cardiovascular conocida o con antecedentes familiares de QT prolongado, y con el uso concomitante de otros medicamentos que prolonguen el intervalo QTc.

Reacciones adversas cutáneas graves

Se han notificado en asociación con el tratamiento con mirtazapina reacciones adversas cutáneas graves (RACG), como síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (NET), reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), dermatitis ampollosa y eritema multiforme, que pueden poner en peligro la vida o ser potencialmente mortales.

Si aparecen signos y síntomas que indiquen estas reacciones, se retirará inmediatamente la mirtazapina.

Si el paciente ha experimentado una de estas reacciones con el uso de mirtazapina, no deberá reanudarse el tratamiento con mirtazapina en ningún momento en este paciente.

Hiponatremia

Se ha notificado muy raramente hiponatremia con el uso de mirtazapina, probablemente debida a una secreción inadecuada de hormona antidiurética. Debe tenerse precaución en pacientes de riesgo, como pacientes de edad avanzada o pacientes tratados concomitantemente con medicamentos que se sabe que provocan hiponatremia. Los síntomas incluyen cefalea, dificultad para concentrarse, alteraciones de la memoria, confusión, debilidad, inestabilidad que puede ocasionar caídas. Otros síntomas asociados incluyen alucinaciones, síncope, convulsiones, coma, falla ventilatoria y muerte.

Síndrome serotoninérgico

Interacción con medicamentos serotoninérgicos: puede aparecer un síndrome serotoninérgico cuando se dan inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs). El riesgo incrementa cuando se administran otros fármacos serotoninérgicos

(incluidos triptanes, antidepresivos tricíclicos, fentanilo, litio, tramado, triptófano, buspirona, anfetaminas y hierva de san juan).

Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden ser síntomas neuromusculares (rigidez, mioclonos, inestabilidad del sistema nervioso, hiperreflexia, incoordinación) con posibles fluctuaciones rápidas de las constantes vitales, cambios en el estado mental (confusión, irritabilidad y agitación extrema que evoluciona a delirio y coma); inestabilidad autonómica (taquicardia, cambios en la presión arterial, mareo, diaforesis, enrojecimiento, hipertermia), síntomas gastrointestinales (náuseas, vómito o diarrea).

El uso concomitante de mirtazapina con IMAOs está contraindicado. Además, no se debe iniciar mirtazapina en paciente con manejo con IMAOs como el linezolid o el azul de metileno endovenoso. Si requiere iniciar manejo con alguno de estos medicamentos, debe suspender la mirtazapina.

Se recomienda precaución y se requiere una supervisión clínica estrecha cuando se combinan estos medicamentos con mirtazapina. El tratamiento con mirtazapina debe interrumpirse si tales eventos ocurren e iniciar el tratamiento sintomático de apoyo. A partir de la experiencia tras la comercialización se ha observado que el síndrome serotoninérgico se produce muy raramente en pacientes tratados con mirtazapina como monoterapia.

Síndrome de retirada: Se han reportado casos de reacciones adversas cuando se suspende el medicamento particularmente de forma abrupta. Los síntomas incluyen mareo, sueños anormales, parestesias, agitación, ansiedad, fatiga, confusión, cefalea, náuseas, vómito, sudoración u otros síntomas de significancia clínica.

Se recomienda una disminución gradual de la dosis, en cambio de la retirada abrupta.

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada son a menudo más sensibles, especialmente a las reacciones adversas de los antidepresivos. En la investigación clínica con mirtazapina no se han notificado reacciones adversas con más frecuencia en los pacientes de edad avanzada que en otros grupos de edad.

En caso de que el producto contenga aspartame, no administrar en pacientes con fenilketonuria

Advertencia sobre excipientes:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos limitados sobre la utilización de mirtazapina en mujeres embarazadas no muestran un riesgo incrementado de malformaciones congénitas. Los estudios en animales no han mostrado ningún efecto teratogénico de relevancia clínica, sin embargo, se ha observado toxicidad del desarrollo.

Datos epidemiológicos han indicado que el uso de ISRS durante el embarazo, particularmente al final del embarazo, puede incrementar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente neonatal (HPPN). Aunque ningún estudio ha investigado la asociación de la HPPN con el tratamiento con mirtazapina, este riesgo potencial no se puede descartar teniendo en cuenta su mecanismo de acción (aumento de las concentraciones de serotonina).

Debe tenerse precaución cuando se prescriba a mujeres embarazadas. Si mirtazapina se utiliza hasta el parto, o poco antes, se recomienda la monitorización postnatal del recién nacido para considerar los posibles efectos de la abstinencia.

Lactancia

Los estudios en animales y datos limitados en humanos han mostrado que mirtazapina sólo se excreta por la leche en muy pequeñas cantidades. La decisión de continuar/interrumpir el periodo de lactancia o continuar/interrumpir el tratamiento con mirtazapina debe tomarse teniendo en cuenta el beneficio del periodo de lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con mirtazapina para la mujer.

Fertilidad

Los estudios no clínicos de toxicidad reproductiva en animales no mostraron ningún efecto sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Mirtazapina puede producir sedación, mareos. Por consiguiente, se debe indicar a los pacientes que, si experimentan sedación o mareos, deben evitar la realización de tareas potencialmente peligrosas, como conducir o utilizar máquinas.

Interacciones:

Interacciones farmacodinámicas

- Mirtazapina no debe administrarse simultáneamente con inhibidores de la MAO ni en las dos semanas posteriores a la suspensión del tratamiento con el inhibidor de la MAO. Por el contrario, deben pasar aproximadamente dos semanas antes de que los pacientes tratados con mirtazapina sean tratados con inhibidores de la MAO.
- Asimismo, al igual que con los ISRSs, la administración en combinación con otros principios activos serotoninérgicos (L-triptófano, triptanos, tramadol, linezolid, azul de metileno, ISRSs, venlafaxina, litio, y los preparados a base de Hierba de San Juan – *Hypericum perforatum*) puede conducir a efectos asociados a serotonina (ver síndrome serotoninérgico). Se recomienda precaución y se requiere una supervisión clínica cuidadosa si se combinan estos principios activos con mirtazapina.

- Mirtazapina puede aumentar las propiedades sedantes de las benzodiazepinas y otros sedantes (principalmente la mayoría de antipsicóticos, agonistas antihistamínicos H1, opioides). Deben tomarse precauciones cuando se prescriben estos medicamentos junto con mirtazapina.
- Mirtazapina puede aumentar la acción depresora del alcohol sobre el sistema nervioso central. Por tanto, debe advertirse a los pacientes que eviten las bebidas alcohólicas mientras toman mirtazapina.
- Mirtazapina, a dosis de 30 mg al día causó un reducido, pero estadísticamente significativo, incremento en el INR en sujetos tratados con warfarina. Como a una dosis más elevada de mirtazapina no puede excluirse que el efecto sea más pronunciado, se recomienda monitorizar el INR en caso de tratamiento concomitante de warfarina con mirtazapina.
- El riesgo de QT prolongado y/o arritmias ventriculares (por ejemplo, Torsades de pointes) puede incrementarse con el uso concomitante de medicamentos que prolongan el intervalo QTc (por ejemplo, algunos antipsicóticos y antibióticos).

Interacciones farmacocinéticas

- La carbamazepina y la fenitoína, inductores de la CYP3A4, aumentaron aproximadamente dos veces el aclaramiento de mirtazapina, lo que resultó en una disminución de las concentraciones plasmáticas promedio de mirtazapina de 60 % y 45 % respectivamente. Si se añade carbamazepina u otro inductor del metabolismo hepático (como rifampicina) a la terapia con mirtazapina, puede ser necesario aumentar la dosis de mirtazapina. Si el tratamiento con uno de estos medicamentos se suspende, puede ser necesario disminuir la dosis de mirtazapina.
- La administración concomitante de ketoconazol, potente inhibidor de la CYP3A4, aumentó los niveles plasmáticos máximos y la AUC de mirtazapina aproximadamente en un 40 % y 50 %, respectivamente.
- Si se administra cimetidina (inhibidor débil de la CYP1A2, CYP2D6 y CYP3A4) con mirtazapina, la concentración plasmática media de mirtazapina podría aumentar más del 50 %. Debe tenerse precaución y podría tenerse que disminuir la dosis si se administra mirtazapina con inhibidores potentes de la CYP3A4, inhibidores de la proteasa del HIV, antifúngicos azólicos, eritromicina, cimetidina o nefazodona.
- Estudios de interacción no han indicado ningún efecto farmacocinético relevante en tratamientos concomitantes de mirtazapina con paroxetina, amitriptilina, risperidona o litio.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Reacciones adversas:

Los pacientes con depresión presentan varios síntomas relacionados con la enfermedad misma. Por tanto, a veces es difícil diferenciar los síntomas que son resultado de la propia enfermedad o debidos al tratamiento con mirtazapina.

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia, que se dan en más del 5 % de pacientes tratados con mirtazapina en ensayos clínicos controlados con placebo (ver más adelante) son somnolencia, sedación, boca seca, aumento de peso, aumento del apetito, mareos y fatiga.

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET), reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), dermatitis ampollosa y eritema multiforme en asociación con el tratamiento con mirtazapina.

Tabla de reacciones adversas

Se han evaluado todos los ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo (incluyendo indicaciones diferentes de la de episodios de depresión mayor) en cuanto a las reacciones adversas de mirtazapina. El meta-análisis hace referencia a 20 ensayos clínicos, con una duración programada de tratamiento de hasta 12 semanas, con 1.501 pacientes (134 personas años) que recibieron dosis de mirtazapina de hasta 60 mg y 850 pacientes (79 personas años) que recibieron placebo. Se han excluido las fases de ampliación de estos ensayos clínicos para mantener la posibilidad de comparación con el placebo.

La Tabla 1 muestra la clasificación de la incidencia de las reacciones adversas que se produjeron de forma estadísticamente significativa con más frecuencia durante el tratamiento con mirtazapina que con el placebo en los ensayos clínicos, así como las reacciones adversas de notificaciones espontáneas. La frecuencia de las reacciones adversas de notificaciones espontáneas se basa en el índice de notificación de estos acontecimientos en los ensayos clínicos. La frecuencia de las reacciones adversas de notificaciones espontáneas para las que no se observaron casos en los ensayos clínicos con mirtazapina, aleatorizados controlados con placebo, se ha clasificado como “frecuencia no conocida”.

Tabla 1. Reacciones adversas de mirtazapina

Sistema de Clasificación de Órganos	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)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>					Depresión de la médula ósea (granulocitopenia, agranulocitosis, anemia aplásica y trombocitopenia) Eosinofilia
<i>Trastornos endocrinos</i>					Secreción inadecuada de hormona antidiurética Hiperprolactinemia (y síntomas relacionados como galactorrea y ginecomastia)
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Aumento del apetito ¹ Aumento de peso ¹				Hiponatremia
<i>Trastornos psiquiátricos</i>		Sueños anormales Confusión Ansiedad ^{2,5} Insomnio ^{3,5}	Pesadillas ² Manía Agitación ² Alucinaciones Inquietud psicomotora (incluyendo acatisia, hipercinesia)	Agresión	Ideación suicida ⁶ Comportamiento suicida ⁶ Sonambulismo
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Somnolencia ^{1,4} Sedación ^{1,4} Cefalea ²	Letargia ¹ Mareo Temblor Amnesia ⁷	Parestesia ² Síndrome de las piernas inquietas Síncope	Mioclono	Convulsiones (ataques) Síndrome serotoninérgico Parestesia oral Disartria
<i>Trastornos</i>		Hipotensión	Hipotensión ³		

<i>vasculares</i>		<i>ortostática</i>			
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Boca seca	Náuseas ³ Diarrea ² Vómitos ² Estreñimiento	Hipoestesia oral	Pancreatitis	Edema bucal Salivación aumentada
<i>Trastornos hepatobiliares</i>				Aumento en las actividades de las transaminasas séricas	
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Exantema ²			Síndrome de Stevens-Johnson Dermatitis bullosa Eritema multiforme Necrólisis epidérmica tóxica Reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		Artralgia Mialgia Dolor de espalda ¹			Rabdomiólisis
<i>Trastornos renales y urinarios</i>					Retención urinaria
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>					Priapismo
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>		Edema periférico ¹ Fatiga			Edema generalizado Edema localizado
<i>Exploraciones complementarias</i>					Creatina cinasa aumentada

1 En ensayos clínicos estos eventos ocurrieron estadísticamente con más frecuencia durante el tratamiento con mirtazapina que con placebo.

2 En ensayos clínicos estos eventos ocurrieron con más frecuencia durante el tratamiento con placebo que con mirtazapina, sin embargo no con mayor frecuencia estadística.

3 En ensayos clínicos estos eventos ocurrieron estadísticamente con más frecuencia durante el tratamiento con placebo que con mirtazapina.

4 Nota: En general, la reducción de dosis no produce menor somnolencia/sedación sino que además puede comprometer la eficacia antidepresiva

5 En el tratamiento con antidepresivos en general, se puede desarrollar o agravar la ansiedad o el insomnio (que pueden ser síntomas de depresión). En el tratamiento con mirtazapina, se ha notificado desarrollo o agravamiento de la ansiedad y el insomnio.

6 Se han notificado casos de ideación suicida y comportamiento suicida durante la terapia con mirtazapina o inmediatamente después de interrumpir el tratamiento.

7 En la mayoría de los casos los pacientes se recuperaron tras la retirada del fármaco.

En las pruebas de laboratorio realizadas en ensayos clínicos, se han observado aumentos pasajeros de transaminasas y gamma-glutamyltransferasa (sin embargo, no se han notificado reacciones adversas asociadas de forma estadísticamente significativa con más frecuencia con mirtazapina que con el placebo).

Población pediátrica

En ensayos clínicos en niños se observaron frecuentemente las siguientes reacciones adversas: aumento de peso, urticaria e hipertrigliceridemia.

Sobredosis

La experiencia hasta el momento respecto a la sobredosis con mirtazapina solo, indica que los síntomas son en general leves. Se han notificado casos de depresión del sistema nervioso central con desorientación y sedación prolongada, junto con taquicardia e hiper o hipotensión leves. Sin embargo, existe la posibilidad de que se presenten efectos más graves (incluso mortales) a dosis muy por encima de la dosis terapéutica, sobre todo con sobredosificaciones mixtas. En estos casos también se ha notificado QT prolongado y Torsades de pointes.

Los casos de sobredosis deben recibir terapia sintomática apropiada y de apoyo de las funciones vitales. Debe de realizarse monitorización del ECG. Debe considerarse el uso de carbón activado o el lavado gástrico.

Población pediátrica

En caso de una sobredosis en pediatría, deben tenerse en cuenta las medidas adecuadas que se describen para los adultos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario:

Adultos

La dosis eficaz diaria que se utiliza generalmente es de entre 15 y 45 mg; la dosis de inicio es de 15 o 30 mg.

En general, mirtazapina empieza a actuar después de 1-2 semanas de tratamiento. El tratamiento con una dosis adecuada debe proporcionar una respuesta positiva en 2-4 semanas. Si la respuesta es insuficiente, la dosis puede aumentarse hasta la dosis máxima, pero si no se produce respuesta en 2-4 semanas más, debe suspenderse el tratamiento.

A los pacientes con depresión se les debe tratar durante un periodo suficiente de al menos 6 meses para asegurarse de que no tienen síntomas.

Se recomienda abandonar el tratamiento con mirtazapina gradualmente para evitar un síndrome de abstinencia.

Pacientes de edad avanzada

La dosis recomendada es la misma que para los adultos. En pacientes de edad avanzada el aumento de dosis debe realizarse bajo estrecha supervisión para conseguir una respuesta satisfactoria y segura.

Insuficiencia renal

El aclaramiento de mirtazapina puede disminuir en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina < 40 ml/min). Esto debe tenerse en cuenta cuando se prescribe mirtazapina a estos pacientes.

Insuficiencia hepática

El aclaramiento de mirtazapina puede disminuir en pacientes con insuficiencia hepática. Esto debe tenerse en cuenta cuando se prescribe mirtazapina a estos pacientes, particularmente con insuficiencia hepática grave, ya que no se ha investigado en este grupo de pacientes.

Población pediátrica

Mirtazapina no se debe utilizar en niños y adolescentes menores de 18 años ya que no se demostró la eficacia en dos ensayos clínicos a corto plazo así como también por motivos de seguridad.

Forma de administración

Mirtazapina tiene una semivida de eliminación de 20-40 horas, por lo que puede administrarse una vez al día. Debe tomarse preferiblemente una dosis única por la noche antes de acostarse. Mirtazapina también puede administrarse repartido en dos dosis (una por la mañana y otra por la noche, la dosis mayor debe tomarse por la noche).

Los comprimidos deben tomarse por vía oral, con algún líquido, y tragarse sin masticar.

Dosis olvidada

No tome dosis doble para cumplir con la dosis olvidada.

Si el paciente olvida tomarse la dosis de la mañana, adviértale que no toma la dosis olvidada la mañana siguiente. Continúe el tratamiento en la mañana o antes de dormir con la dosis normal.

Condición de venta: con fórmula facultativa

Norma farmacológica: 19.10.0.0.N10

Por último, se requiere al interesado en sentido de ajustar el inserto al presente concepto.

281

Acta No. 13 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.3.1 NATUR C® 5G/50ML SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20207976
Radicado : 20211154945 / 20221259195
Fecha : 12/12/2022
Interesado : A-LAVIE BIOPRODUKTE S.A.S. / Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional

Composición: Cada vial de 50ml contiene 5g de ácido ascórbico

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Natur C inyectable está indicada para el tratamiento por corto tiempo del déficit de vitamina C con manifestaciones clínicas, cuando la vía oral no es posible o es inadecuada.

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional solicita la evaluación de la respuesta al Auto No. 2022007935 del 12 de septiembre de 2022 en el punto 2. *Información farmacológica/Norma farmacológica* y la pertinencia de la presentación del producto caja plegadiza con frasco vial de vidrio tipo I ámbar con tapón de bromobutilo-vtF por 50 mL de solución, teniendo en cuenta el concepto del Acta No. 04 de 2018 SEM numeral 3.3.6.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada mediante Radicados 20211154945 / 20221259195, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que se presenta respuesta al Auto No. 2022007935 del 12 de septiembre de 2022 emitido con base en Acta No. 04 de 2018 SEM numeral 3.3.6. en la cual se manifiesta que *“No se encuentra evidencia científica clínica de la utilidad de esta concentración, cantidad y volumen a administrar del producto en la indicación propuesta”*.

En la respuesta el interesado presenta información sobre la importancia fisiológica de la vitamina C, su elevada seguridad e informa sobre el desarrollo de estudios con el uso de dosis elevadas de vitamina C. La Sala no tiene dudas sobre el importante papel de la vitamina C en la fisiología y su participación en múltiples procesos, ni de la poca toxicidad de la vitamina C, ni sobre la utilidad de la vitamina C en el tratamiento del déficit (escorbuto), ni sobre la dosis recomendada de vitamina C en el escorbuto, ni sobre la importancia de disponer de presentaciones de vitamina C para vía intravenosa; sin embargo, no encuentra justificación para presentaciones orales o parenterales que provean dosis superiores a 1 gramo. Cuando los estudios que el titular informa se están llevando a cabo presenten resultados favorables se pueden presentar y serán estudiados en su momento, por ahora no se ha demostrado de manera fehaciente eficacia de la vitamina C en indicaciones diferentes del escorbuto.

Por lo anterior, la Sala ratifica los conceptos emitidos en las Acta No. 06 de 2022, numeral 3.1.6.3., Acta No. 08 de 2021, numeral 3.4.2, Acta No. 21 de 2021, numeral 3.1.13.10, Acta No. 11 de 2019, numeral 3.3.1, Acta No. 04 de 2018, numeral 3.3.6., en el sentido de que no se encuentra evidencia científica clínica de la utilidad de la concentración, cantidad y volumen a administrar del producto de la referencia en la indicación aceptada para vitamina C que es “ *tratamiento por corto tiempo del déficit de vitamina C con manifestaciones clínicas, cuando la vía oral no es posible o es inadecuada.*”, para el cual la posología es 300 mg/día en niños y entre 500 y 1000 mg/día para adultos, como tratamiento de inicio por 7 a 10 días, para continuar con 100 mg/día en ambos grupos hasta resolución de las manifestaciones, lo que puede demorar 1 a 3 meses según seguimiento médico.

3.3.2 TOPIRAMATO

Radicado : 20243011302

Fecha : 10/07/2024

Interesado : Grupo de Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Solicitud: El Grupo de Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, informe de seguridad con consecutivo interno 3000-0611-2024 referente a los medicamentos que contienen como principio activo topiramato, empleados como anticonvulsivante y en monoterapia para la migraña, frente al comunicado emitido por el Comité para la Evaluación de Riesgo en Farmacovigilancia (PRAC, por sus siglas en inglés) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés).

Ese comunicado se centra en la necesidad de reforzar las medidas de minimización de riesgo de consumo de topiramato en mujeres gestantes y exposición en útero al fármaco ya que se ha asociado al aumento del riesgo de trastornos del neurodesarrollo en niños que previamente fueron expuestos a topiramato durante su gestación.

El topiramato es un anticonvulsivante y también es usado en el tratamiento de la migraña. Los potenciales de acción provocados de forma repetida por una despolarización sostenida de las neuronas fueron bloqueados por topiramato de forma dependiente del tiempo, sugiriendo una acción dependiente del estado de los canales de sodio. Topiramato aumentó la frecuencia a la que el GABA activó los receptores GABA-A y potenció la capacidad de GABA para inducir el flujo de iones cloruro en las neuronas, sugiriendo que topiramato potencia la actividad de su neurotransmisión inhibitoria.

En cuanto a las contraindicaciones, FDA no contempla ninguna mientras que AEMPS mencionad Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos, así como en la profilaxis de la migraña durante el embarazo y en las mujeres en edad de riesgo de embarazo que no estén usando un método anticonceptivo altamente eficaz.

Adicionalmente, al revisar la información de las agencias de referencia se encuentran como advertencias las siguientes:

FDA (6)	AEMPS (7)
• Miopía aguda y síndrome de glaucoma de ángulo cerrado secundario • Defectos del campo visual • <u>Oligohidrosis e hipertermia</u> • Acidosis metabólica • Intentos de suicidio/ideación suicida • Reacciones adversas neuropsiquiátricas / Cognitivas • <u>Toxicidad fetal</u> • Síndrome de retirada • Disminución de la densidad mineral ósea • Efectos negativos en crecimiento (peso y altura) • Hiperamonemia y encefalopatía • Nefrolitiasis	• <u>Mujeres en edad fértil (Daño fetal y restricción del crecimiento fetal)</u> • <u>Oligohidrosis</u> • Trastornos del estado de ánimo/depresión • Intentos de suicidio/ideación suicida • Reacciones cutáneas graves • Nefrolitiasis • Disminución de la función renal • Disminución de la función hepática • Miopía aguda y síndrome de glaucoma de ángulo cerrado secundario • Defectos del campo visual • Acidosis metabólica y secuelas • Deterioro de la función cognitiva • Hiperamonemia y encefalopatía

Dos estudios observacionales hechos en Europa concluyeron que existía un riesgo hasta dos y tres veces mayor de que niños expuestos a topiramato en útero presenten trastornos del neurodesarrollo (como los mencionado en el párrafo anterior), en comparación con aquellos niños que no tuvieron exposición a tratamiento anticonvulsivante.

Con corte a abril de 2024, el principio activo topiramato tiene 10 registros sanitarios vigentes en la modalidad importar y vender los cuales corresponden a medicamentos para administración por vía oral.

Con base en esta información, el Grupo de Farmacovigilancia adelantó la elaboración del informe de seguridad con consecutivo interno 3000-0611-2024, cuyo asunto corresponde a llamado a revisión de oficio a los medicamentos que contienen como principio activo topiramato y el riesgo de trastornos de neurodesarrollo en niños que previamente fueron expuestos a topiramato durante su gestación.

Del mencionado informe, se tienen como conclusiones y recomendaciones las siguientes:

- El topiramato es un fármaco con un adecuado balance riesgo-beneficio para las indicaciones aprobadas por el INVIMA.
- Si bien ya se conocía su potencial teratogénico, la nueva evidencia es clara respecto de trastornos en el neurodesarrollo de niños expuestos in útero al fármaco.
- Se concluyó que algunos expedientes de medicamentos cuyo principio activo es Topiramato, no contemplan el riesgo de trastornos de neurodesarrollo en niños expuestos al medicamento in útero, y que las medidas de minimización de este riesgo resultan insuficientes para gestionarlo.

284

Acta No. 13 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Se concluye que se deben reforzar las medidas de minimización de riesgo.
- Se recomienda llamar a revisión de oficio a los titulares de registro sanitario de productos que contienen el principio activo topiramato, con el fin de incluir dentro de su información en las etiquetas, insertos y en la información para prescribir, la siguiente información de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:
 - **Contraindicaciones:** *Mujeres en edad fértil que no estén usando un método anticonceptivo eficaz. Tratamiento de profilaxis de la migraña durante el embarazo y tratamiento de mujeres embarazadas en las demás indicaciones, a menos de que no se pueda usar otra alternativa terapéutica.*
 - **Advertencias y Precauciones:** *Mujeres en edad fértil – Se ha detectado un aumento del riesgo de trastornos del neurodesarrollo en niños cuyas madres consumieron topiramato durante la gestación. Si la paciente está bajo tratamiento con topiramato, debe utilizar un método anticonceptivo altamente eficaz o dos complementarios durante todo el tratamiento con topiramato y hasta 4 semanas después de interrumpirlo. Debido a una posible interacción, se recomienda a las mujeres que utilizan anticonceptivos hormonales sistémicos que utilicen también un método de barrera. También se recomienda la realización de pruebas de embarazo tanto al inicio del tratamiento como con periodicidad anual.*

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda llamar a Revisión de Oficio a todos los medicamentos con el principio activo topiramato, con el fin de ajustar y complementar su información farmacológica en lo siguiente:

- **Contraindicaciones:** Mujeres en edad fértil que no estén usando un método anticonceptivo eficaz. Tratamiento de profilaxis de la migraña durante el embarazo, ver advertencia y precauciones sobre riesgo de uso durante el embarazo.
- **Advertencias y Precauciones:** Mujeres en edad fértil – Se ha detectado un aumento del riesgo de trastornos del neurodesarrollo en niños cuyas madres consumieron topiramato durante la gestación. Si la paciente está bajo tratamiento con topiramato, debe utilizar un método anticonceptivo altamente eficaz o dos complementarios durante todo el tratamiento con topiramato y hasta 4 semanas después de interrumpirlo. Debido a una posible interacción, se recomienda a las mujeres que utilizan anticonceptivos hormonales sistémicos que utilicen también un método de barrera. También se recomienda la realización de pruebas de embarazo tanto al inicio del tratamiento como con periodicidad anual.

Se ha demostrado que el uso de topiramato durante el embarazo se asocia con un incremento de riesgos significativos para el feto. Los daños incluyeron un mayor riesgo de malformación congénita, bajo peso al nacer y un posible mayor riesgo de discapacidad intelectual, trastorno del espectro autista y trastorno por déficit de atención e hiperactividad en hijos de madres que tomaron topiramato durante el embarazo; por tanto,

cualquier uso durante el embarazo en epilepsia debe ser examinado cuidadosamente para asegurar que los potenciales beneficios superan los riesgos.

3.4 ACLARACIONES

3.4.1 BISACODILO 5 MG

Radicado : 20241130845
Fecha : 28/05/2024
Interesado : GENFAR S.A.

Solicitud: El interesado solicita aclaración a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, en el sentido de definir cuál o cuáles son las formas farmacéuticas aprobadas para el bisacodilo 5 mg, considerando que en normas farmacológicas se relaciona la forma farmacéutica grageas, y en las publicaciones de las Actas de la sala especializada y en los registros sanitarios activos se utiliza tabletas entéricas o de liberación retardada.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado y la información que reposa en el instituto, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda corregir la forma farmacéutica aprobada para el bisacodilo 5 mg incluida en las normas farmacológicas actualizada a marzo de 2024. La forma farmacéutica que se sugiere corresponde a tableta con recubierta entérica, considerando que al usar únicamente el termino grageas, no se contempla el recubrimiento entérico.

3.4.2 ULTRAVIST® 300

Expediente : 19999096
Radicado : 20211028451 / 20221230127 / 20241132117
Fecha : 29/05/2024
Interesado : BAYER A.G

Composición: Cada ml contiene 623,4 mg de iopromida

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones

Medio de contraste. Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico.

Ultravist 240/300/370: para uso intravascular y en cavidades corporales.

Realce de contraste en tomografía computarizada (tc), arteriografía y venografía, angiografía por sustracción digital (dsa) intravenosa/intraarterial; urografía intravenosa, uso para cpre, artrografía y exploración de otras cavidades corporales.

Ultravist 240: también para uso intratecal

Ultravist 370: especialmente para angiocardiografía

Ultravist 300/370: no indicadas para uso intratecal.

Solicitud: el interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2024 SEM numeral 3.1.9.2, en cuanto a la información aprobada para el ítem de dosificación, junto con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Inserto para el usuario Versión 16 de 03 de mayo de 2021, allegado mediante radicado No. 20241132117
- Información para prescribir Versión 16 de 03 de mayo de 2021, allegado mediante radicado No. 20241132117

CONCEPTO: Revisada la información allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, aclara el concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2024 SEM numeral 3.1.9.2, en cuanto a la información aprobada para el ítem de dosificación, siendo así:

Nueva dosificación:

Información general

Los medios de contraste calentados a temperatura corporal antes de administrarlos son mejor tolerados y puede inyectarse más fácilmente debido a la viscosidad reducida.

Para instrucciones adicionales ver la sección "Instrucciones de uso/manipulación".

Régimen posológico

Las dosis indicadas a continuación constituyen únicamente recomendaciones y representan las dosis habituales para un adulto de 70 kg de peso. Las dosis se expresan para inyección única o por kilo de peso corporal (kg p.c.).

Indicación	Dosis Recomendada (inyección única)	Dosis Máxima Total	
Arteriografía Convencional			
- angiocardiógrafa selectiva de cavidades cardíacas	Ultravist 370 mg/ml: 40 – 60 ml	1,5 g I por kg.p.c.	
- angiografía coronaria	Ultravist 370 mg/ml: 5 – 8 ml	1,5 g I por kg.p.c.	
- angiografía del cayado aórtico	Ultravist 300 mg/ml: 50 – 80 ml Ultravist 370 mg/ml: 40 – 65 ml	1,5 g I por kg.p.c.	
- angiografía vascular selectiva	Ultravist 300 mg/ml: 6 – 15 ml Ultravist 370 mg/ml: 5 – 12 ml	1,5 g I por kg.p.c.	
- angiografía carotídea retrógrada	Ultravist 300 mg/ml: 30 – 40 ml Ultravist 370 mg/ml: 24 + 32 ml	1,5 g I por kg.p.c.	
Aortografía Convencional			
- torácica	Ultravist 300 mg/ml: 50 – 80 ml Ultravist 370 mg/ml: 40 – 65 ml	1,5 g I por kg.p.c.	
- abdominal	Ultravist 300 mg/ml: 40 – 60 ml Ultravist 370 mg/ml: 32 – 49 ml	1,5 g I por kg.p.c.	
Arteriografía de Extremidades			
- superiores	Ultravist 300 mg/ml: 6 – 12 ml Ultravist 370 mg/ml: 5 – 10 ml	1,5 g I por kg.p.c.	Administración por vía intraarterial o intravenosa.
- inferiores	Ultravist 300 mg/ml: 20 – 30 ml Ultravist 370 mg/ml: 16 – 24 ml	1,5 g I por kg.p.c.	
Flebografía de Extremidades			
- superiores	Ultravist 300 mg/ml: 14 – 30 ml Ultravist 370 mg/ml: 12 – 24 ml	1,5 g I por kg.p.c.	
- inferiores	Ultravist 300 mg/ml: 30 – 60 ml Ultravist 370 mg/ml: 24 – 49 ml	1,5 g I por kg.p.c.	

Indicación	Dosis Recomendada (Inyección única)	Dosis Máxima Total	
Angiografía por Sustracción Digital (ASD)			
- <u>intravenosa</u>	30 – 60 ml Velocidad del flujo: 8 - 12 ml/seg en la vena cubital; 10-20 ml/seg por catéter en la vena cava únicamente para la visualización de los grandes vasos del tronco. Puede reducirse la cantidad de medio de contraste presente en las venas y ser a la vez diagnóstica, administrando una solución isotónica de cloruro sódico en bolo inmediatamente después.	1,5 g I por kg p.c.	
- <u>intraarterial</u>	Ultravist 300 mg/ml: 2 – 25 ml Ultravist 370 mg/ml: 2 – 20 ml En la ASD intraarterial son suficientes volúmenes más pequeños y concentraciones más bajas de yodo que en la técnica intravenosa. Cuanto más selectiva sea la angiografía, menores dosis de medio de contraste se necesitarán. Por ello, este método se recomienda en pacientes con una función renal restringida.	1,5 g I por kg p.c.	
Tomografía Computarizada (TC)			
- <u>craneal</u>	Ultravist 300 mg/ml: 1,0 - 2,0 ml/kg.p.c. Ultravist 370 mg/ml: 1,0 - 1,5 ml/kg.p.c.	1,5 g I por kg p.c.	
- <u>de cuerpo entero</u>	Ultravist 300 mg/ml: 1,0 - 2,0 ml/kg.p.c. Ultravist 370 mg/ml: 1,0 - 1,5 ml/kg.p.c. Las dosis necesarias del medio de contraste y sus velocidades de administración dependen del órgano a estudiar, del problema diagnóstico planteado y, en especial, de los distintos tiempos de exploración y reconstrucción de la imagen de los escáneres utilizados.	1,5 g I por kg p.c.	
Urografía Intravenosa	Ultravist 300 mg/ml: 0,3 g I/kg.p.c. = 1,0 ml/kg.p.c. Ultravist 370 mg/ml: 0,3 g I/kg.p.c. = 0,8 ml/kg.p.c. Es posible aumentar la dosis recomendada en pacientes obesos o con la función renal restringida, si se considera necesario.	1,5 g I por kg.p.c.	
Mamografía con contraste (CEM)	1,5 ml/kg.p.c.	1,5 g I por kg.p.c.	Administración por vía intravenosa
Artrografía	3 - 15 ml	15 ml	Administración por vía intraarticular. El uso repetido
Indicación			
			no está autorizado para esta indicación.
Histerosalpingografía			
	10 - 25 ml	25 ml	Administración por vía intrauterina. El uso repetido no está autorizado para esta indicación.

Información adicional en poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (población mayor de 65 años de edad):
No es necesario realizar un ajuste de la dosis.

Población pediátrica (menor de 18 años de edad):
Las dosis indicadas a continuación constituyen únicamente recomendaciones. Las dosis se expresan para inyección única o por kilo de peso corporal (kg p.c.).

La reducida capacidad de concentración fisiológica de la nefrona, todavía inmadura, de los riñones infantiles, obliga a administrar dosis relativamente elevadas del medio de contraste para la urografía intravenosa en relación con el resto de indicaciones, tal y como se indica en la tabla a continuación.

Indicación	Población pediátrica	Dosis recomendada (inyección única)	Vía de administración
Urografía Intravenosa	Neonatos (menores de 1 mes)	Ultravist 300 mg/ml: 1,2 g l/kg.p.c. = 4,0 ml/kg.p.c. Ultravist 370 mg/ml: 1,2 g l/kg.p.c. = 3,2 ml/kg.p.c.	Administración intravenosa
	Niños lactantes (entre 1 mes y 2 años)	Ultravist 300 mg/ml: 1,0 g l/kg.p.c. = 3,3 ml/kg.p.c. Ultravist 370 mg/ml: 1,0 g l/kg.p.c. = 2,7 ml/kg.p.c.	
	Niños pequeños (entre 2 y 11 años)	Ultravist 300 mg/ml: 0,5 g l/kg.p.c. = 1,7 ml/kg.p.c. Ultravist 370 mg/ml: 0,5 g l/kg.p.c. = 1,4 ml/kg.p.c.	
	Población pediátrica de 11 a 18 años	Ultravist 300 mg/ml: 0,3 g l/kg.p.c. = 1,0 ml/kg.p.c. Ultravist 370 mg/ml: 0,3 g l/kg.p.c. = 0,8 ml/kg.p.c.	

Tomografía Computarizada (TC)	De 0 a 18 años	Dependiendo de la edad, el peso y la patología. Ultravist 300 mg/ml: Dosis recomendada 1 - 3 ml/kg.p.c. En casos extremos se puede administrar un volumen máximo de 125 ml.	Administración intravenosa
Angiografía por Sustracción Digital (ASD)	De 0 a 18 años	Dependiendo de la edad, el peso y la patología. Ultravist 300 mg/ml: Niños de 28 días y menores de 28 días, volumen máximo: 4ml/Kg p.c. Niños de 29 días y mayores de 29 días, volumen máximo: 5 ml/Kg p.c.	Administración intraarterial e intravenosa
Flebografía	De 0 a 18 años	Dependiendo de la edad, el peso y la patología. Ultravist 300 mg/ml: Volumen máximo: 3 ml/Kg p.c.	Administración intravenosa
Arteriografía Convencional	De 0 a 18 años	Dependiendo de la edad, el peso y la patología. Ultravist 300 mg/ml: Niños de 28 días y menores de 28 días, volumen máximo: 4 ml/Kg p.c. Niños de 29 días y mayores de 29 días, volumen máximo: 5 ml/Kg p.c.	Administración intraarterial

Información adicional sobre poblaciones especiales

Recién nacidos (< 1 mes) y lactantes (1 mes - 2 años)

Los lactantes jóvenes (< 1 año) y especialmente los recién nacidos son especialmente sensibles al desequilibrio electrolítico y a las alteraciones hemodinámicas. Se ha de tener precaución con la dosis de medio de contraste a administrar, el funcionamiento técnico del procedimiento radiológico y el estado del paciente.

Pacientes con insuficiencia renal

La iopromida es excretada casi exclusivamente por vía renal de forma inalterada, por tanto, la eliminación de iopromida es prolongada en los pacientes con insuficiencia renal. Para reducir el riesgo de lesiones renales adicionales inducidas por medios de contraste en pacientes con insuficiencia renal preexistente, debe utilizarse la dosis mínima posible en estos pacientes.

Instrucciones de uso / manipulación

Ultravist debe calentarse a temperatura corporal antes de usar.

Inspección visual

Los medios de contraste deben inspeccionarse visualmente antes de usarlos y no deben usarse si están descoloridos, o tienen partículas (incluyendo cristales) o el envase defectuoso. Debido a que Ultravist es una solución muy concentrada, la cristalización (aspecto turbio lechoso y/o sedimento en el fondo, o cristales flotando) puede ocurrir muy raramente.

Viales

La solución de medio de contraste que no se use en una exploración para un paciente tiene que desecharse.

Envases de gran volumen

El medio de contraste tiene que administrarse mediante un inyector de poder o por otros procedimientos autorizados que garanticen la esterilidad del medio de contraste.

Hay que cumplir las instrucciones del fabricante del producto.

Ultravist no usado en envases abiertos tiene que desecharse diez horas después de la primera apertura del envase.

Cartuchos precargados de plástico

La administración de medios de contraste tiene que realizarse por personal calificado con los procedimientos y el equipo adecuados.

Tiene que usarse técnica estéril en todas las inyecciones de medios de contraste.

Hay que cumplir las instrucciones del fabricante del producto.

Tiene que desecharse cualquier solución de medio de contraste no usada en una exploración.

Adicionalmente, la Sala aprueba el inserto para el usuario e información para prescribir Versión 16 de 03 de mayo de 2021, allegado mediante Radicado No. 20241132117.

3.4.3 ULTRAVIST® 370

Expediente : 19999094
Radicado : 20211028582 / 20221230125 / 20241132126
Fecha : 29/05/2024
Interesado : BAYER A.G

Composición: Cada ml contiene 768,86 mg de iopromida

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Medio de contraste. Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico.

Ultravist 240/300/370: para uso intravascular y en cavidades corporales.

Realce de contraste en tomografía computarizada (tc), arteriografía y venografía, angiografía por sustracción digital (dsa) intravenosa/intraarterial; urografía intravenosa, uso para cpre, artrografía y exploración de otras cavidades corporales.

Ultravist 240: también para uso intratecal

Ultravist 370: especialmente para angiocardiógrafa

Ultravist 300/370: no indicadas para uso intratecal.

Solicitud: el interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2024 SEM numeral 3.1.9.3, en cuanto a la información aprobada para el ítem de dosificación, junto con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Inserto para el usuario Versión 16 de 03 de mayo de 2021, allegado mediante radicado No. 20241132126
- Información para prescribir Versión 16 de 03 de mayo de 2021, allegado mediante radicado No. 20241132126

CONCEPTO: Revisada la información allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, aclara el concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2024 SEM numeral 3.1.9.3, en cuanto a la información aprobada para el ítem de dosificación, siendo así:

Nueva dosificación:

Información general

Los medios de contraste calentados a temperatura corporal antes de administrarlos son mejor tolerados y puede inyectarse más fácilmente debido a la viscosidad reducida.

Para instrucciones adicionales ver la sección "Instrucciones de uso/manipulación".

Régimen posológico

Las dosis indicadas a continuación constituyen únicamente recomendaciones y representan las dosis habituales para un adulto de 70 kg de peso. Las dosis se expresan para inyección única o por kilo de peso corporal (kg p.c.).

Indicación	Dosis Recomendada (inyección única)	Dosis Máxima Total	Administración por vía intraarterial o intravenosa.
Arteriografía Convencional			
- angiocardiógrafa selectiva de cavidades cardíacas	Ultravist 370 mg/ml: 40 – 60 ml	1,5 g l por kg.p.c.	
- angiografía coronaria	Ultravist 370 mg/ml: 5 – 8 ml	1,5 g l por kg.p.c.	
- angiografía del cayado aórtico	Ultravist 300 mg/ml: 50 – 80 ml Ultravist 370 mg/ml: 40 – 65 ml	1,5 g l por kg.p.c.	
- angiografía vascular selectiva	Ultravist 300 mg/ml: 6 – 15 ml Ultravist 370 mg/ml: 5 – 12 ml	1,5 g l por kg.p.c.	
- angiografía carotídea retrógrada	Ultravist 300 mg/ml: 30 – 40 ml Ultravist 370 mg/ml: 24 – 32 ml	1,5 g l por kg.p.c.	
Aortografía Convencional			
- torácica	Ultravist 300 mg/ml: 50 – 80 ml Ultravist 370 mg/ml: 40 – 65 ml	1,5 g l por kg.p.c.	
- abdominal	Ultravist 300 mg/ml: 40 – 60 ml Ultravist 370 mg/ml: 32 – 49 ml	1,5 g l por kg.p.c.	
Arteriografía de Extremidades			
- superiores	Ultravist 300 mg/ml: 6 – 12 ml Ultravist 370 mg/ml: 5 – 10 ml	1,5 g l por kg.p.c.	
- inferiores	Ultravist 300 mg/ml: 20 – 30 ml Ultravist 370 mg/ml: 16 – 24 ml	1,5 g l por kg.p.c.	
Flebografía de Extremidades			
- superiores	Ultravist 300 mg/ml: 14 – 30 ml Ultravist 370 mg/ml: 12 – 24 ml	1,5 g l por kg.p.c.	
- inferiores	Ultravist 300 mg/ml: 30 – 60 ml Ultravist 370 mg/ml: 24 – 49 ml	1,5 g l por kg.p.c.	

Indicación	Dosis Recomendada (Inyección única)	Dosis Máxima Total	
Angiografía por Sustracción Digital (ASD)			
- <u>intravenosa</u>	30 – 60 ml Velocidad del flujo: 8 - 12 ml/seg en la vena cubital; 10-20 ml/seg por catéter en la vena cava únicamente para la visualización de los grandes vasos del tronco. Puede reducirse la cantidad de medio de contraste presente en las venas y ser a la vez diagnóstica, administrando una solución isotónica de cloruro sódico en bolo inmediatamente después.	1,5 g I por kg p.c.	
- <u>intraarterial</u>	Ultravist 300 mg/ml: 2 – 25 ml Ultravist 370 mg/ml: 2 – 20 ml En la ASD intraarterial son suficientes volúmenes más pequeños y concentraciones más bajas de yodo que en la técnica intravenosa. Cuanto más selectiva sea la angiografía, menores dosis de medio de contraste se necesitarán. Por ello, este método se recomienda en pacientes con una función renal restringida.	1,5 g I por kg p.c.	
Tomografía Computarizada (TC)			
- <u>craneal</u>	Ultravist 300 mg/ml: 1,0 - 2,0 ml/kg.p.c. Ultravist 370 mg/ml: 1,0 - 1,5 ml/kg.p.c.	1,5 g I por kg p.c.	
- <u>de cuerpo entero</u>	Ultravist 300 mg/ml: 1,0 - 2,0 ml/kg.p.c. Ultravist 370 mg/ml: 1,0 - 1,5 ml/kg.p.c. Las dosis necesarias del medio de contraste y sus velocidades de administración dependen del órgano a estudiar, del problema diagnóstico planteado y, en especial, de los distintos tiempos de exploración y reconstrucción de la imagen de los escáneres utilizados.	1,5 g I por kg p.c.	
Urografía Intravenosa	Ultravist 300 mg/ml: 0,3 g I/kg.p.c. = 1,0 ml/kg.p.c. Ultravist 370 mg/ml: 0,3 g I/kg.p.c. = 0,8 ml/kg.p.c. Es posible aumentar la dosis recomendada en pacientes obesos o con la función renal restringida, si se considera necesario.	1,5 g I por kg.p.c.	
Mamografía con contraste (CEM)	1,5 ml/kg.p.c.	1,5 g I por kg.p.c.	Administración por vía intravenosa
Artrografía	3 - 15 ml	15 ml	Administración por vía intraarticular. El uso repetido
Indicación			
			no está autorizado para esta indicación.
Indicación			
Histerosalpingografía	10 - 25 ml	25 ml	Administración por vía intrauterina. El uso repetido no está autorizado para esta indicación.

Información adicional en poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (población mayor de 65 años de edad):
No es necesario realizar un ajuste de la dosis.

Población pediátrica (menor de 18 años de edad):
Las dosis indicadas a continuación constituyen únicamente recomendaciones. Las dosis se expresan para inyección única o por kilo de peso corporal (kg p.c.).

La reducida capacidad de concentración fisiológica de la nefrona, todavía inmadura, de los riñones infantiles, obliga a administrar dosis relativamente elevadas del medio de contraste para la urografía intravenosa en relación con el resto de indicaciones, tal y como se indica en la tabla a continuación.

Indicación	Población pediátrica	Dosis recomendada (inyección única)	Vía de administración
Urografía Intravenosa	Neonatos (menores de 1 mes)	Ultravist 300 mg/ml: 1,2 g l/kg.p.c. = 4,0 ml/kg.p.c. Ultravist 370 mg/ml: 1,2 g l/kg.p.c. = 3,2 ml/kg.p.c.	Administración intravenosa
	Niños lactantes (entre 1 mes y 2 años)	Ultravist 300 mg/ml: 1,0 g l/kg.p.c. = 3,3 ml/kg.p.c. Ultravist 370 mg/ml: 1,0 g l/kg.p.c. = 2,7 ml/kg.p.c.	
	Niños pequeños (entre 2 y 11 años)	Ultravist 300 mg/ml: 0,5 g l/kg.p.c. = 1,7 ml/kg.p.c. Ultravist 370 mg/ml: 0,5 g l/kg.p.c. = 1,4 ml/kg.p.c.	
	Población pediátrica de 11 a 18 años	Ultravist 300 mg/ml: 0,3 g l/kg.p.c. = 1,0 ml/kg.p.c. Ultravist 370 mg/ml: 0,3 g l/kg.p.c. = 0,8 ml/kg.p.c.	

Tomografía Computarizada (TC)	De 0 a 18 años	Dependiendo de la edad, el peso y la patología. Ultravist 300 mg/ml: Dosis recomendada 1 - 3 ml/kg.p.c. En casos extremos se puede administrar un volumen máximo de 125 ml.	Administración intravenosa
Angiografía por Sustracción Digital (ASD)	De 0 a 18 años	Dependiendo de la edad, el peso y la patología. Ultravist 300 mg/ml: Niños de 28 días y menores de 28 días, volumen máximo: 4ml/Kg p.c. Niños de 29 días y mayores de 29 días, volumen máximo: 5 ml/Kg p.c.	Administración intraarterial e intravenosa
Flebografía	De 0 a 18 años	Dependiendo de la edad, el peso y la patología. Ultravist 300 mg/ml: Volumen máximo: 3 ml/Kg p.c.	Administración intravenosa
Arteriografía Convencional	De 0 a 18 años	Dependiendo de la edad, el peso y la patología. Ultravist 300 mg/ml: Niños de 28 días y menores de 28 días, volumen máximo: 4 ml/Kg p.c. Niños de 29 días y mayores de 29 días, volumen máximo: 5 ml/Kg p.c.	Administración intraarterial

Información adicional sobre poblaciones especiales

Recién nacidos (< 1 mes) y lactantes (1 mes - 2 años)

Los lactantes jóvenes (< 1 año) y especialmente los recién nacidos son especialmente sensibles al desequilibrio electrolítico y a las alteraciones hemodinámicas. Se ha de tener precaución con la dosis de medio de contraste a administrar, el funcionamiento técnico del procedimiento radiológico y el estado del paciente.

Pacientes con insuficiencia renal

La iopromida es excretada casi exclusivamente por vía renal de forma inalterada, por tanto, la eliminación de iopromida es prolongada en los pacientes con insuficiencia renal. Para reducir el riesgo de lesiones renales adicionales inducidas por medios de contraste en pacientes con insuficiencia renal preexistente, debe utilizarse la dosis mínima posible en estos pacientes.

Instrucciones de uso / manipulación

Ultravist debe calentarse a temperatura corporal antes de usar.

Inspección visual

Los medios de contraste deben inspeccionarse visualmente antes de usarlos y no deben usarse si están descoloridos, o tienen partículas (incluyendo cristales) o el envase defectuoso. Debido a que Ultravist es una solución muy concentrada, la cristalización (aspecto turbio lechoso y/o sedimento en el fondo, o cristales flotando) puede ocurrir muy raramente.

Viales

La solución de medio de contraste que no se use en una exploración para un paciente tiene que desecharse.

Envases de gran volumen

El medio de contraste tiene que administrarse mediante un inyector de poder o por otros procedimientos autorizados que garanticen la esterilidad del medio de contraste.

Hay que cumplir las instrucciones del fabricante del producto.

Ultravist no usado en envases abiertos tiene que desecharse diez horas después de la primera apertura del envase.

Cartuchos precargados de plástico

La administración de medios de contraste tiene que realizarse por personal calificado con los procedimientos y el equipo adecuados.

Tiene que usarse técnica estéril en todas las inyecciones de medios de contraste.

Hay que cumplir las instrucciones del fabricante del producto.

Tiene que desecharse cualquier solución de medio de contraste no usada en una exploración.

Adicionalmente, la Sala aprueba el Inserto para el usuario e Información para prescribir Versión 16 de 03 de mayo de 2021, allegado mediante radicado No. 20241132126.

3.4.4 JARDIANCE DUO® 12.5 MG / 850MG JARDIANCE DUO® 12.5 MG / 1000 MG

Expediente : 20101206 / 20101182
Radicado : 20231138167 / 20231138174
Fecha : 25/05/2023
Interesado : BOEHRINGER INGELHEIM S.A.

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene empagliflozina 12.5 mg + metformina 850 mg
- Cada tableta recubierta contiene empagliflozina 12.5mg + metformina 1000 mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta con película

Indicaciones:

Jardiance duo® está indicado como tratamiento complementario a un régimen de dieta y ejercicio físico para mejorar el control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2:

- en los que no se logra un control adecuado con metformina
- en los que no se logra un control adecuado con metformina en combinación con otros hipoglucemiantes, incluida la insulina
- que ya están recibiendo tratamiento con empagliflozina y metformina coadministradas como comprimidos con cada fármaco por separado

Para reducir el riesgo de muerte cardiovascular en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida acompañado de otras medidas que reduzcan el riesgo cardiovascular.

Solicitud: el Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 06 de 2024 SEM numeral 3.1.9.3, en cuanto a las indicaciones aprobadas en el mencionado concepto.

CONCEPTO: Revisada la solicitud, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 06 de 2024 SEM numeral 3.1.9.3, en cuanto a las indicaciones para el producto de la referencia, quedan así:

Indicaciones:

Jardiance duo® está indicado como tratamiento complementario a un régimen de dieta y ejercicio físico para mejorar el control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2:

- En los que no se logra un control adecuado con metformina.
- En los que no se logra un control adecuado con metformina en combinación con otros hipoglucemiantes, incluida la insulina.
- Que ya están recibiendo tratamiento con empagliflozina y metformina coadministradas como comprimidos con cada fármaco por separado.

Jardiance duo® está indicado como tratamiento complementario a la terapia estándar en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida.

Siendo las 16:00 del día 11 de octubre de 2024, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEM
Sesión Virtual

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEM
Sesión Virtual

JENNY PATRICIA CLAVIJO ROJAS
Miembro SEM
Sesión Virtual

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEM
Sesión Virtual

JOSÉ JULIÁN LÓPEZ GUTIÉRREZ
Miembro SEM
Sesión Virtual

SANDRA MARÍA MONTOYA ESCOBAR
Director Técnico de Medicamentos y
Productos Biológicos
Presidente SEM
Sesión Virtual

HUGO ARMANDO BADILLO ARGUELLES
Secretario Sala Especializada de
Medicamentos
Sesión Virtual