



COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 30

SESIÓN ORDINARIA – PRESENCIAL

12 DE JUNIO DE 2013

ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
 - 3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO
 - 3.1.3. PRODUCTO BIOLÓGICO
 - 3.1.6. NUEVA CONCENTRACIÓN
 - 3.2. ESTUDIOS FARMACOCINÉTICOS

DESARROLLO ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM

Siendo las 8:00 horas se da inicio a la sesión ordinaria - presencial de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, en la Sala de Juntas del INVIMA, previa verificación del quórum:

Dr. Jorge Olarte Caro
Dr. Jesualdo Fuentes González
Dra. Olga Clemencia Buriticá Arboleda

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Dr. Manuel José Martínez Orozco
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón
Dr. Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
Dra. Lucía del Rosario Arteaga de García
Claudia Yaneth Niño Cordero – Coordinadora Grupo Comisión Revisora

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Se aprueban y firman las Actas:

No. 23 de 14 de mayo de 2013
No. 24 de 15 de mayo de 2013
No. 25 de 16 de mayo de 2013
No. 26 de 17 de mayo de 2013
No. 27 de 20 de mayo de 2013
No. 28 de 21 de mayo de 2013

3. TEMAS A TRATAR

3.1.1. MEDICAMENTO NUEVO.

**3.1.1.1. ADEMPAS 0.5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
ADEMPAS 1.0 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
ADEMPAS 1.5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
ADEMPAS 2.0 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
ADEMPAS 2.5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Expediente : 20061396
Radicado : 2013043732 / 13037852
Fecha : 2013/04/15 y 2013/05/14
Interesado : Bayer S.A.
Fabricante : Bayer Pharma AG.

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene 0.5 mg de riociguat
Cada comprimido recubierto contiene 1.0 mg de riociguat
Cada comprimido recubierto contiene 1.5 mg de riociguat
Cada comprimido recubierto contiene 2.0 mg de riociguat
Cada comprimido recubierto contiene 2.5 mg de riociguat

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Forma farmacéutica: Comprimidos Recubiertos.

Indicaciones: Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC, grupo 4 de la OMS): Además está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con

- HPTEC inoperable,
- HPTEC persistente o recurrente tras el tratamiento quirúrgico para mejorar la capacidad de ejercicio.

Hipertensión arterial pulmonar (HAP, grupo 1 de la OMS):

Adempas está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con HAP para mejorar la capacidad de ejercicio.

La eficacia se demostró en pacientes tratados con riociguat como monoterapia o en combinación con antagonistas de los receptores de la endotelina o prostanoides.

Los estudios que demostraron la eficacia incluían de forma predominante a pacientes con clases funcionales II-III de la OMS y etiologías de HAP idiopática o hereditaria, o HAP relacionada con enfermedad del tejido conectivo.

Contraindicaciones: Adempas[®] está contraindicado durante el embarazo.

La administración conjunta de Adempas con nitratos o con donadores de óxido nítrico (tal como nitrito de amilo) de cualquier forma está contraindicada (véase el apartado "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Precauciones: Inhibidores de la PDE-5

Debe evitarse la administración concomitante de riociguat con inhibidores de la PDE-5 (tales como sildenafil, tadalafil y vardenafil).

Aunque el riociguat y los inhibidores de la PDE-5 son moduladores del GMPc intracelular con diferentes mecanismos de acción, ambos compuestos son vasodilatadores desde el punto de vista clínico. Cuando se elevan los niveles del GMPc al combinar ambas sustancias, cabe esperar un efecto aditivo sobre la presión arterial sistémica.

En algunos pacientes, el uso concomitante de estas dos clases de fármacos puede reducir la presión arterial de forma significativa, dando lugar a una hipotensión sintomática

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Enfermedad venooclusiva pulmonar

Los vasodilatadores pulmonares pueden empeorar significativamente el estado cardiovascular de los pacientes con enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP). Por consiguiente, no se recomienda la administración de Adempas a dichos pacientes. En el caso de que aparezcan signos de edema pulmonar, debe considerarse la posibilidad de que exista una EVOP concomitante, por lo que debe suspenderse el tratamiento con Adempas.

Hemorragia de las vías respiratorias

En los pacientes con hipertensión pulmonar es más probable que aparezcan hemorragias de las vías respiratorias, especialmente en aquellos que reciben tratamiento con anticoagulantes.

El riesgo de hemorragias graves o mortales de las vías respiratorias puede aumentar aún más con el tratamiento con Adempas, especialmente cuando hay factores de riesgo, tales como episodios recientes de hemoptisis grave, incluidos los episodios tratados por embolización de arterias bronquiales. El profesional encargado debe valorar de forma periódica la relación riesgo-beneficio en cada paciente individual.

Acción vasodilatadora

Adempas tiene propiedades vasodilatadoras, que pueden dar lugar a una disminución de la presión arterial. Antes de recetar Adempas, el médico debe sopesar cuidadosamente si los pacientes con ciertos trastornos subyacentes pueden verse perjudicados por dichos efectos vasodilatadores (p. ej., pacientes tratados con antihipertensivos, o que presentan hipotensión en reposo, hipovolemia, obstrucción severa del flujo del ventrículo izquierdo o disfunción autonómica).

Uso concomitante con otros medicamentos

No se recomienda el uso concomitante de riociguat con inhibidores potentes de rutas metabólicas múltiples de CYP y gp-P/BCRP, tales como los antimicóticos azólicos (p. ej., ketoconazol, itraconazol) o los inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej., ritonavir), debido a un marcado aumento en la exposición al riociguat.

El uso concomitante de riociguat con inhibidores potentes del CYP1A1, tales como el inhibidor de la tirosina-cinasa, erlotinib, e inhibidores potentes de la gp-P/BCRP, tales como el inmunosupresor ciclosporina A, puede aumentar la exposición al riociguat. Estos fármacos deben utilizarse con precaución. La

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



presión arterial debe vigilarse, y debe considerarse una disminución de la dosis de riociguat.

Grupos de pacientes no estudiados

Adempas no ha sido estudiado con los siguientes grupos de pacientes, por lo que no se recomienda su administración a:

- Pacientes con presión arterial sistólica < 95 mm Hg al inicio del tratamiento
- Pacientes con insuficiencia hepática intensa (grado C de Child-Pugh)

Pacientes con depuración de creatinina < 15 mL/min o sometidos a diálisis.

Advertencias: Inhibidores de la PDE-5

Debe evitarse la administración concomitante de riociguat con inhibidores de la PDE-5 (tales como sildenafil, tadalafil y vardenafil).

Aunque el riociguat y los inhibidores de la PDE-5 son moduladores del GMPc intracelular con diferentes mecanismos de acción, ambos compuestos son vasodilatadores desde el punto de vista clínico. Cuando se elevan los niveles del GMPc al combinar ambas sustancias, cabe esperar un efecto aditivo sobre la presión arterial sistémica.

En algunos pacientes, el uso concomitante de estas dos clases de fármacos puede reducir la presión arterial de forma significativa, dando lugar a una hipotensión sintomática.

Enfermedad venooclusiva pulmonar

Los vasodilatadores pulmonares pueden empeorar significativamente el estado cardiovascular de los pacientes con enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP). Por consiguiente, no se recomienda la administración de Adempas a dichos pacientes. En el caso de que aparezcan signos de edema pulmonar, debe considerarse la posibilidad de que exista una EVOP concomitante, por lo que debe suspenderse el tratamiento con Adempas.

Hemorragia de las vías respiratorias

En los pacientes con hipertensión pulmonar es más probable que aparezcan hemorragias de las vías respiratorias, especialmente en aquellos que reciben tratamiento con anticoagulantes.

El riesgo de hemorragias graves o mortales de las vías respiratorias puede aumentar aún más con el tratamiento con Adempas, especialmente cuando hay factores de riesgo, tales como episodios recientes de hemoptisis grave, incluidos los episodios tratados por embolización de arterias bronquiales. El profesional encargado debe valorar de forma periódica la relación riesgo-beneficio en cada paciente individual.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Acción vasodilatadora

Adempas tiene propiedades vasodilatadoras, que pueden dar lugar a una disminución de la presión arterial. Antes de recetar Adempas, el médico debe sopesar cuidadosamente si los pacientes con ciertos trastornos subyacentes pueden verse perjudicados por dichos efectos vasodilatadores (p. ej., pacientes tratados con antihipertensivos, o que presentan hipotensión en reposo, hipovolemia, obstrucción severa del flujo del ventrículo izquierdo o disfunción autonómica).

Uso concomitante con otros medicamentos

No se recomienda el uso concomitante de riociguat con inhibidores potentes de rutas metabólicas múltiples de CYP y gp-P/BCRP, tales como los antimicóticos azólicos (p. ej., ketoconazol, itraconazol) o los inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej., ritonavir), debido a un marcado aumento en la exposición al riociguat.

El uso concomitante de riociguat con inhibidores potentes del CYP1A1, tales como el inhibidor de la tirosina-cinasa, erlotinib, e inhibidores potentes de la gp-P/BCRP, tales como el inmunosupresor ciclosporina A, puede aumentar la exposición al riociguat. Estos fármacos deben utilizarse con precaución. La presión arterial debe vigilarse, y debe considerarse una disminución de la dosis de riociguat.

Grupos de pacientes no estudiados

Adempas no ha sido estudiado con los siguientes grupos de pacientes, por lo que no se recomienda su administración a:

- Pacientes con presión arterial sistólica < 95 mm Hg al inicio del tratamiento
- Pacientes con insuficiencia hepática intensa (grado C de Child-Pugh)

Pacientes con depuración de creatinina < 15 mL/min o sometidos a diálisis.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos

Inicio del tratamiento

La dosis inicial recomendada es 1.0 mg tres veces al día durante 2 semanas. Los comprimidos deben administrarse tres veces al día, con aproximadamente 6 a 8 horas de diferencia, con o sin alimentos.

La dosis debe aumentarse en intervalos de 2 semanas mediante incrementos de 0.5 mg hasta un máximo de 2.5 mg tres veces al día, si la presión arterial

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



sistólica es ≥ 95 mmHg y el paciente no presenta signos ni síntomas de hipotensión. Si la presión sistólica desciende por debajo de 95 mmHg debe mantenerse la dosis, siempre que el paciente no presente signos ni síntomas de hipotensión. Si en algún momento durante la fase de aumento de la dosis la presión arterial sistólica desciende por debajo de 95 mmHg y el paciente presenta signos o síntomas de hipotensión, la dosis en cuestión deberá reducirse por 0.5 mg 3 v/d.

Dosis de mantenimiento

La dosis individual establecida debe mantenerse, a no ser que aparezcan signos o síntomas de hipotensión. La dosis diaria total máxima de Adempas es de 7.5 mg. En el caso que se omita una dosis, debe continuarse el tratamiento con la dosis siguiente, como estaba previsto.

Si la dosis no se tolera, puede considerarse una reducción de la misma en cualquier momento.

Interrupción del tratamiento

En caso de que tenga que interrumpirse el tratamiento durante 3 días o más, debe reiniciarse el tratamiento con 1 mg tres veces al día durante 2 semanas, y el tratamiento debe continuarse con el régimen de ajuste de la dosis descrito anteriormente.

Información adicional sobre poblaciones especiales

El ajuste de la dosis individual al inicio del tratamiento permite adaptar la dosis a las necesidades del paciente.

Pediatría

No se ha estudiado la seguridad ni la eficacia de Adempas en pacientes menores de 18 años. No se dispone de datos. Por consiguiente, no se recomienda la administración de Adempas en pediatría.

Pacientes ancianos

En el caso de los ancianos (≥ 65 años) debe tenerse especial precaución durante el ajuste de la dosis individual.

Pacientes con insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática moderada (grado B de Child-Pugh) presentaron una mayor exposición a Adempas. Debe tenerse precaución especial durante el ajuste de la dosis individual.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Los pacientes con insuficiencia hepática severa (grado C de Child-Pugh) no se han estudiado, por lo que no se recomienda la administración de Adempas a estos pacientes.

Pacientes con insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa (depuración de creatinina entre 80 - 15 mL/min) demostraron una mayor exposición a Adempas. Debe tenerse precaución especial durante el ajuste de la dosis individual.

Los pacientes con depuración de creatinina <15 mL/min o sometidos a diálisis no se han estudiado, por lo que no se recomienda la administración de Adempas a estos pacientes.

Tabaquismo

A los pacientes que sean fumadores se les debe recomendar que dejen de fumar. Las concentraciones plasmáticas de riociguat de los fumadores son menores que las de los no fumadores. Puede ser necesario un ajuste de la dosis de riociguat en pacientes que hayan dejado de fumar o que hayan comenzado a fumar durante el tratamiento.

Vía de Administración: Uso Oral.

Interacciones: Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacocinéticas

Efectos de otras sustancias sobre riociguat

Riociguat se elimina principalmente por metabolismo oxidativo mediado por el citocromo P450 (CYP1A1, CYP3A4, CYP2C8, CYP2J2), excreción directa por vía biliar/fecal del fármaco sin cambios y excreción renal del fármaco sin cambios mediante filtración glomerular. A partir de los estudios in vitro se demostró que riociguat era un sustrato para las proteínas de transporte de membranas gp-P/BCRP. Los inhibidores o inductores de estas enzimas o transportadores pueden afectar la exposición a riociguat.

In vitro, el ketoconazol, clasificado como un potente inhibidor del CYP3A4 y de la glucoproteína P (gp-P), ha demostrado ser un "inhibidor de múltiples vías metabólicas del CYP y gp-P/proteína de resistencia del cáncer de mama' (BCRP)" en el metabolismo y la excreción de riociguat. La administración concomitante de 400 mg de ketoconazol una vez al día llevó a un aumento del

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



150% (con un intervalo hasta el 370%) de la media del ABC de riociguat y a un aumento del 46% de la media de la $C_{m\acute{a}x}$. La vida media terminal aumentó desde 7.3 hasta 9.2 horas, y el depuración corporal total disminuyó desde 6.1 hasta 2.4 L/h.

Por consiguiente, no se recomienda el uso concomitante con inhibidores potentes de rutas metabólicas múltiples de CYP y gp-P/BCRP, tales como los antimicóticos azólicos (p. ej., ketoconazol, itraconazol) o los inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej., ritonavir).

Los fármacos que son potentes inhibidores de la gp-P/BCRP, tales como el fármaco inmunosupresor ciclosporina A, deben emplearse con precaución.

De las isoformas de CYP recombinantes investigadas in vitro, el CYP1A1 catalizaba de forma más eficaz la formación del metabolito principal de riociguat. La clase de compuestos inhibidores de la tirosina-cinasa se identificó como potentes inhibidores del CYP1A1, de los que erlotinib y gefitinib presentaban la máxima potencia inhibidora in vitro. Por consiguiente, las interacciones entre fármacos mediadas por inhibición del CYP1A1 podrían llevar a un aumento de la exposición al riociguat, especialmente en fumadores. Por consiguiente, los inhibidores potentes del CYP1A1 deben emplearse con precaución.

Riociguat presenta en pH neutro una menor solubilidad que en medio ácido. La administración conjunta de fármacos que aumentan el pH de la zona superior del tubo digestivo puede disminuir la biodisponibilidad oral.

La administración conjunta del antiácido hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio redujo la media del ABC de riociguat en un 34%, y la media de la $C_{m\acute{a}x}$ en un 56%. Los antiácidos deben administrarse por lo menos una hora después de tomar Adempas.

Bosentán, del que se ha descrito ser un inductor moderado del CYP3A4, llevó a una disminución de las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio de riociguat en pacientes con HAP de un 27% sin que se viese afectada la eficacia de la combinación.

El uso concomitante de riociguat con inductores potentes del CYP3A4 (p. ej., fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o hierba de San Juan) también puede llevar a una reducción de la concentración plasmática de riociguat.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Efectos de riociguat sobre otras sustancias

Ni riociguat ni su metabolito principal son inhibidores o inductores de las principales isoformas del CYP (incluido el CYP 3A4) o de transportadores (p. ej., gp-P/BCRP) in vitro a las concentraciones plasmáticas terapéuticas.

Riociguat y su principal metabolito demostraron ser potentes inhibidores del CYP1A1 in vitro. Por consiguiente, no se pueden descartar interacciones clínicamente relevantes medicamento-medicamento con la administración conjunta de medicamentos que se eliminan predominantemente por biotransformación mediada por CYP1A1, tales como el erlotinib o el granisetron.

Interacciones farmacodinámicas

Nitratos

Los comprimidos de 2.5 mg de Adempas potenciaron el efecto reductor de la presión arterial de la nitroglicerina sublingual (0.4 mg) administrada 4 y 8 horas después de la ingesta. Por consiguiente, la administración conjunta de Adempas con nitratos o donadores de óxido nítrico (tales como el nitrito de amilo) de cualquier forma está contraindicada.

Inhibidores de la PDE-5

Los estudios preclínicos en modelos de animales demostraron un efecto aditivo de reducción de la presión arterial sistémica cuando se combinaba riociguat con sildenafil o vardenafil. Al aumentar las dosis se observaron efectos superaditivos sobre la presión arterial sistémica en algunos casos.

En un estudio exploratorio de la interacción con 7 pacientes con HAP tratados de forma estable con sildenafil (20 mg tres veces al día), las dosis únicas de riociguat (0.5 mg y 1 mg de forma secuencial) demostraron tener efectos hemodinámicos aditivos. En este estudio no se investigaron dosis superiores a 1 mg de riociguat.

Se realizó un estudio de combinación de 12 semanas en 18 pacientes con HAP tratados de forma estable con sildenafil (20 mg tres veces al día) y riociguat (de 1.0 mg a 2.5 mg tres veces al día) en comparación con sildenafil solo. En la sección de extensión a largo plazo (no controlado), el uso concomitante de sildenafil y riociguat dio lugar a una elevada tasa de abandonos, debidos principalmente a hipotensión. No se demostró algún efecto clínico favorable de la combinación en la población estudiada.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Debe evitarse la administración concomitante de riociguat con inhibidores de la PDE-5 (tales como sildenafil, tadalafil, vardenafil).

Warfarina / fenprocumon

El tratamiento concomitante de riociguat y warfarina no alteró el tiempo de protrombina inducido por el anticoagulante. No se espera que el uso concomitante de riociguat con otros derivados de la cumarina (p. ej., fenprocumon) altere el tiempo de protrombina.

La falta de interacciones farmacocinéticas entre riociguat y el sustrato del CYP2C9 warfarina se demostró in vivo.

Ácido acetilsalicílico

Riociguat no potenció el tiempo de hemorragia causado por el ácido acetilsalicílico ni afectó a la agregación plaquetaria en los humanos.

Alimentos y productos lácteos

No se observaron interacciones clínicamente relevantes con los alimentos.

Información adicional sobre poblaciones especiales

La exposición a riociguat en los fumadores de cigarrillos se reduce en un 50 - 60%. Por consiguiente, se recomienda a los pacientes que dejen de fumar.

Efectos Adversos: Eventos adversos

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Adempas ha sido evaluada en estudios de fase III con más de 650 pacientes con HPTEC o HAP que recibieron por lo menos una dosis de riociguat.

El perfil de seguridad de Adempas en ambas muestras de población parecía ser similar; por consiguiente, los eventos adversos al medicamento (ADRs) identificados en los ensayos clínicos controlados con placebo de 12 y 16 semanas se presentan como frecuencias agrupadas en la tabla siguiente.

Los eventos adversos reportados con más frecuencia, que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con Adempas (hasta 2.5 mg 3 v/d), fueron cefalea, mareo, dispepsia, edema periférico, náuseas, diarrea y vómitos.

Con la observación más prolongada en los estudios de extensión a largo plazo, no controlados, el perfil de seguridad fue similar al observado en los estudios de fase III controlados con placebo.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Se han observado casos graves de hemoptisis y hemorragia pulmonar, incluidos casos con desenlace mortal en pacientes con HPTEC o HAP tratados con Adempas.

Lista tabular de los eventos adversos

Los eventos adversos al medicamento observados con Adempas se presentan en la tabla siguiente.

Están ordenadas según la clase de sistema u órgano (MedDRA). El término MedDRA más adecuado se utiliza para describir una determinada reacción y sus sinónimos y trastornos relacionados.

Los eventos adversos al medicamento observados en los ensayos clínicos se clasifican por orden de frecuencia. Los grupos de frecuencia se definen con arreglo al siguiente acuerdo:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$),

Frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$),

Poco frecuentes (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$),

Raras (de $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$),

Muy raras ($< 1/10\ 000$).

Tabla 1: Lista completa de eventos adversos al medicamento surgidas durante el tratamiento y reportadas en pacientes en los estudios de fase III (datos agrupados de CHEST 1 y PATENT 1)

Clase de sistema u órgano (MedDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones e infestaciones		Gastroenteritis	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia (incl. los parámetros analíticos correspondientes)	
Trastornos del sistema nervioso	Mareo Cefalea		
Trastornos cardiacos		Palpitaciones	
Trastornos vasculares		Hipotensión	

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Hemoptisis Epistaxis Congestión nasal	Hemorragia pulmonar*
Trastornos gastrointestinales	Dispepsia Diarrea Náuseas Vómitos	Gastritis Enfermedad por reflujo gastroesofágico Disfagia Dolores gastrointestinales y abdominales Estreñimiento Distensión abdominal	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Edema periférico		

* Se reportó hemorragia pulmonar mortal en los estudios de extensión a largo plazo, no controlados.

Condición de Venta: Con Fórmula facultativa

Código ATC: No Informa.

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

- Evaluación Farmacológica.
- Protección de la información no divulgada según decreto 2085 de 2002.

Mediante radicado 13037852 del 14/05/2013 el interesado presenta un alcance con Resumen Ejecutivo en su versión final, el cual de manera concisa describe el producto, cuyo principio activo es Riociguat y es el primer miembro de una clase de compuestos, los estimuladores de la guanilatociclasa soluble (GCs)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos con mayor

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



tiempo de evaluación, que permitan establecer la real efectividad y seguridad del producto en las indicaciones propuestas.

3.1.1.2. XOFIGO®

Expediente : 20061395
Radicado : 2013043720
Fecha : 2013/04/25
Interesado : Bayer S.A
Fabricante : Institute for Energy Technology (IFE), Isotope Laboratories.

Composición: Cada mL de solución contiene 1000 kBq de cloruro de radio Ra 223 (cloruro de radio-223), correspondientes a 0.53 ng de radio-223, en la fecha de referencia. El radio se presenta en la solución como un ión libre.

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones: Tratamiento de pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración con metástasis óseas.

Contraindicaciones: No existen contraindicaciones conocidas para el uso de Xofigo.

Precauciones: Supresión de la médula ósea

Se ha informado supresión de la médula ósea, en especial trombocitopenia, neutropenia, leucopenia y pancitopenia en pacientes tratados con Xofigo

Por lo tanto, la evaluación hematológica de los pacientes se debe realizar al inicio y antes de cada dosis de Xofigo. Antes de la primera administración de Xofigo, el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) debe ser $\geq 1.5 \times 10^9/L$, el recuento de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$ y la hemoglobina ≥ 10.0 g/dl. Antes de las administraciones subsiguientes, el RAN debe ser $\geq 1.0 \times 10^9/L$ y el recuento de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$. En caso de que no haya recuperación en estos valores dentro de las 6 semanas posteriores a la última administración de Xofigo a pesar de recibir tratamiento de referencia, sólo se debe continuar el tratamiento con Xofigo luego de una evaluación cuidadosa sobre el beneficio/riesgo.

Los pacientes con evidencia de reserva de médula ósea comprometida se deben tratar con cuidado.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa

No se ha estudiado la seguridad ni la eficacia de Xofigo en pacientes con enfermedad de Crohn y con colitis ulcerosa.

Advertencias: En los pacientes con compresión de la médula espinal establecida o inminente no tratada, la terapia con el tratamiento de referencia, según indicación clínica, se debe completar antes de comenzar o reanudar el tratamiento con Xofigo.

En los pacientes con fracturas óseas, la estabilización ortopédica de las fracturas se debe realizar antes de comenzar o reanudar el tratamiento con Xofigo.

Dosificación y Grupo Etario: Xofigo se administra como una inyección intravenosa lenta (generalmente, hasta 1 minuto).

La sonda o cánula de acceso intravenoso se debe lavar con solución salina isotónica antes y después de la inyección de Xofigo.

El régimen de dosis de Xofigo es de 50 kBq por kg de peso corporal, administrados a intervalos de 4 semanas para 6 inyecciones.

No se ha estudiado la seguridad ni la eficacia de más de 6 inyecciones de Xofigo.

Vía de Administración: Inyección Intravenosa Lenta.

Interacciones: La quimioterapia concomitante con Xofigo puede tener efectos aditivos en la supresión de la médula ósea. No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de la quimioterapia concomitante con Xofigo.

Efectos Adversos:

El perfil de seguridad general de Xofigo se basa en los datos de 600 pacientes tratados con Xofigo en el estudio de fase III.

Las reacciones adversas al medicamento más graves fueron trombocitopenia y neutropenia. Las reacciones adversas al medicamento observadas con mayor frecuencia ($\geq 10\%$) en los pacientes que recibían Xofigo fueron diarrea, náuseas, vómitos y trombocitopenia.

Las reacciones adversas al medicamento observadas con Xofigo están representadas en la tabla a continuación. Están clasificadas según la Clase de

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



sistema u órgano. Se utiliza el término más apropiado del MedDRA para describir una determinada reacción y sus sinónimos y afecciones relacionadas. Las reacciones adversas al medicamento observadas en los ensayos clínicos se clasifican de acuerdo con su frecuencia. Los grupos de frecuencia se definen según la siguiente convención:

Muy frecuentes: $\geq 1/10$,

frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$,

poco frecuentes: $\geq 1/1,000$ a $< 1/100$

Dentro de cada agrupamiento de frecuencia, las reacciones adversas al medicamento se presentan en orden de gravedad decreciente.

Tabla 1: Reacciones adversas al medicamento informadas en ensayos clínicos en pacientes tratados con Xofigo

Clase de sistema u órgano (MedDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia	Neutropenia, pancitopenia, leucopenia	Linfopenia
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, vómitos, náuseas		
Trastornos generales y afecciones del lugar de administración		Reacciones en el lugar de la inyección	

Condición de Venta: Con fórmula facultativa.

Código ATC: No Informa.

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

- Evaluación Farmacológica.
- Protección de la información no divulgada según decreto 2085 de 2002.

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

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Composición: Cada mL de solución contiene 1000 kBq de cloruro de radio Ra (dicloruro) 223 (cloruro de radio-223), correspondientes a 0.53 ng de radio-223, en la fecha de referencia. El radio se presenta en la solución como un ión libre.

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones: Tratamiento de pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración con metástasis óseas.

Contraindicaciones: No existen contraindicaciones conocidas para el uso de Xofigo.

Precauciones: Supresión de la médula ósea.

Se ha informado supresión de la médula ósea, en especial trombocitopenia, neutropenia, leucopenia y pancitopenia en pacientes tratados con Xofigo

Por lo tanto, la evaluación hematológica de los pacientes se debe realizar al inicio y antes de cada dosis de Xofigo. Antes de la primera administración de Xofigo, el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) debe ser $\geq 1.5 \times 10^9/L$, el recuento de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$ y la hemoglobina ≥ 10.0 g/dl. Antes de las administraciones subsiguientes, el RAN debe ser $\geq 1.0 \times 10^9/L$ y el recuento de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$. En caso de que no haya recuperación en estos valores dentro de las 6 semanas posteriores a la última administración de Xofigo a pesar de recibir tratamiento de referencia, sólo se debe continuar el tratamiento con Xofigo luego de una evaluación cuidadosa sobre el beneficio/riesgo.

Los pacientes con evidencia de reserva de médula ósea comprometida se deben tratar con cuidado.

Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa

No se ha estudiado la seguridad ni la eficacia de Xofigo en pacientes con enfermedad de Crohn y con colitis ulcerosa.

Advertencias: En los pacientes con compresión de la médula espinal establecida o inminente no tratada, la terapia con el tratamiento de referencia, según indicación clínica, se debe completar antes de comenzar o reanudar el tratamiento con Xofigo.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



En los pacientes con fracturas óseas, la estabilización ortopédica de las fracturas se debe realizar antes de comenzar o reanudar el tratamiento con Xofigo.

La Sala considera que el interesado debe adicionar en el ítem de Precauciones y Advertencia: “No hay experiencia pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración con metástasis óseas y metástasis visceral”

Dosificación y Grupo Etario: Xofigo se administra como una inyección intravenosa lenta (generalmente, hasta 1 minuto).

La sonda o cánula de acceso intravenoso se debe lavar con solución salina isotónica antes y después de la inyección de Xofigo.

El régimen de dosis de Xofigo es de 50 kBq por kg de peso corporal, administrados a intervalos de 4 semanas para 6 inyecciones. No se ha estudiado la seguridad ni la eficacia de más de 6 inyecciones de Xofigo.

Vía de Administración: Inyección Intravenosa lenta.

Interacciones: La quimioterapia concomitante con Xofigo puede tener efectos aditivos en la supresión de la médula ósea. No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de la quimioterapia concomitante con Xofigo.

Efectos Adversos:

El perfil de seguridad general de Xofigo se basa en los datos de 600 pacientes tratados con Xofigo en el estudio de fase III.

Las reacciones adversas al medicamento más graves fueron trombocitopenia y neutropenia. Las reacciones adversas al medicamento observadas con mayor frecuencia ($\geq 10\%$) en los pacientes que recibían Xofigo fueron diarrea, náuseas, vómitos y trombocitopenia.

Las reacciones adversas al medicamento observadas con Xofigo están representadas en la tabla a continuación. Están clasificadas según la Clase de sistema u órgano. Se utiliza el término más apropiado del MedDRA para describir una determinada reacción y sus sinónimos y afecciones relacionadas.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Las reacciones adversas al medicamento observadas en los ensayos clínicos se clasifican de acuerdo con su frecuencia. Los grupos de frecuencia se definen según la siguiente convención:

Muy frecuentes: $\geq 1/10$,

frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$,

poco frecuentes: $\geq 1/1,000$ a $< 1/100$

Dentro de cada agrupamiento de frecuencia, las reacciones adversas al medicamento se presentan en orden de gravedad decreciente.

Tabla 1: Reacciones adversas al medicamento informadas en ensayos clínicos en pacientes tratados con Xofigo

Clase de sistema u órgano (MedDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia	Neutropenia, pancitopenia, leucopenia	Linfopenia
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, vómitos, náuseas		
Trastornos generales y afecciones del lugar de administración		Reacciones en el lugar de la inyección	

Condición de Venta: Con fórmula facultativa.

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10

Asimismo, la Sala considera que no es procedente declarar el principio activo cloruro de radio Ra como nueva entidad química, por cuanto el uso de partículas alfa se conoce desde el siglo pasado.

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

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

**3.1.1.3. RANOLAZINA 500 mg.
RANOLAZINA 1000 mg.**

Expediente : 20061436
Radicado : 2013043957
Fecha : 2013/04/25
Interesado : Biotoscana Farma S.A.
Fabricante : Menarini –Von Heyden GmbH.

Composición:

Cada comprimido contiene 500 mg de Ranolazina.
Cada comprimido contiene 1000 mg de Ranolazina.

Forma farmacéutica: Comprimidos de liberación prolongada.

Indicaciones: Ranolazina está indicado para el tratamiento de angina crónica. Ranolazina puede utilizarse con betabloqueadores, nitratos, antagonistas de calcio, terapia antiplaquetaria, terapia de reducción de lípidos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y bloqueadores de los receptores de angiotensina.

Contraindicaciones: Ranolazina está contraindicado en los pacientes:

- Que toman inhibidores fuertes de CYP3A
- Que toman inductores de CYP3A
- Con cirrosis hepática.

Precauciones: Prolongación del intervalo QT

La ranolazina bloquea IKr y prolonga el intervalo QTc de una forma directamente relacionada con la dosis.

La experiencia clínica en una población con síndrome coronario agudo mostró que no existe aumento del riesgo de proarritmia o muerte súbita. Sin embargo, existe poca experiencia con dosis (más de 1.000 mg dos veces al día) o exposición altas, con otros medicamentos que prolongan QT, variantes de los canales de potasio que producen prolongación del intervalo QT, en pacientes con antecedentes familiares (o congénitos) de síndrome de QT prolongado o en pacientes con prolongación del intervalo QT adquirida y confirmada.

Advertencias: Embarazo

Embarazo categoría C

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



En estudios en animales, la exposición a la ranolazina 1,5 (conejo) a 2 (rata) veces la exposición normal en humanos produjo toxicidad materna y esternón deforme o reducción de la osificación en las crías. Estas dosis en ratas y conejos se asociaron con una mayor tasa de mortalidad materna. No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Ranolazina debe utilizarse durante el embarazo únicamente si el posible beneficio para la paciente justifica el posible riesgo para el feto.

Madres Lactantes

Se desconoce si la ranolazina se distribuye en la leche materna. Debido a que muchos medicamentos se distribuyen en la leche materna y debido a la posibilidad de reacciones adversas serias a la ranolazina en lactantes, debe decidirse si interrumpir la lactancia o interrumpir Ranolazina, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

Utilización Pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos.

Utilización Geriátrica

De los pacientes con angina crónica tratados con Ranolazina en estudios controlados, 496 (48%) tenían 65 o más años de edad y 114 (11%) tenían 75 o más años de edad. No se observaron diferencias generales en la eficacia entre los pacientes mayores y los más jóvenes. No existieron diferencias en la seguridad para los pacientes de 65 o más años de edad en comparación con los pacientes más jóvenes, sin embargo, los pacientes de 75 o más años de edad con Ranolazina, en comparación con placebo, tuvieron una mayor incidencia de reacciones adversas, reacciones adversas serias e interrupciones del medicamento debido a reacciones adversas. En general, la selección de la dosis para un paciente anciano debe iniciarse usualmente en el límite inferior del intervalo de dosis, reflejando la frecuencia mayor de disminución de la función hepática, renal o cardíaca y de la enfermedad concomitante o el tratamiento con otros medicamentos.

Utilización en Pacientes con Insuficiencia Hepática

Ranolazina está contraindicado en pacientes con cirrosis hepática. En un estudio de pacientes cirróticos, C_{máx} de la ranolazina aumentó al 30% en los pacientes cirróticos con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A), pero aumentó al 80% en los pacientes cirróticos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B) En comparación con pacientes sin insuficiencia hepática. Este aumento no fue suficiente para explicar el aumento de 3 veces

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



en la prolongación del intervalo QT observada en pacientes cirróticos con insuficiencia hepática de leve a moderada.

Utilización en Pacientes con Insuficiencia Renal

En comparación con los pacientes sin insuficiencia renal, $C_{\text{máx}}$ aumentó entre el 40% y el 50% en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave, lo que sugiere un aumento similar en la exposición en pacientes con insuficiencia renal independiente del grado de insuficiencia. La farmacocinética de la ranolazina no se ha evaluado en pacientes que se someten a diálisis.

Utilización en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca

La insuficiencia cardíaca (NYHA Clase I a IV) no tuvo ningún efecto significativo sobre la farmacocinética de la ranolazina. Ranolazina tuvo efectos mínimos sobre la frecuencia cardíaca y la presión arterial en pacientes con angina e insuficiencia cardíaca con NYHA Clase I a IV. No es necesario ajustar la dosis de Ranolazina en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Utilización en Pacientes con Diabetes Mellitus

Una evaluación farmacocinética poblacional de los datos de los pacientes con angina y personas sanas no mostró ningún efecto de la diabetes sobre la farmacocinética de la ranolazina. No se requiere ajustar la dosis de Raxonalzina en pacientes con diabetes.

Ranolazina produce pequeñas disminuciones en la HbA1c en pacientes con diabetes, se desconoce la importancia clínica de esto. Ranolazina no debe considerarse un tratamiento para la diabetes.

Dosificación y Grupo Etario: Información de la Dosis

Iniciar con una dosis de Ranolazina de 500 mg dos veces al día y de acuerdo con los síntomas clínicos puede aumentarse a 1.000 mg dos veces al día, según sea necesario. Tomar Ranolazina con o sin comidas. Tragar las tabletas de Ranolazina enteras; no triturarlas, partirlas o masticarlas.

La dosis diaria máxima recomendada de Ranolazina es de 1.000 mg dos veces al día.

Si se olvida tomar una dosis de Ranolazina, deberá tomarse normalmente la siguiente dosis prescrita a la hora programada, no deberá duplicarse la dosis.

Modificación de la Dosis

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Cuando Ranolazina se toma concomitantemente con otros medicamentos podría requerirse ajustes de la dosis de Ranolazina. Limitar la dosis máxima de Ranolazina a 500 mg dos veces al día en pacientes con inhibidores moderados de CYP3A como diltiazem, verapamilo y eritromicina. Está contraindicada la utilización de Ranolazina con inhibidores fuertes de CYP3A.

Utilizar inhibidores de la gp-P, como ciclosporina, puede aumentar la exposición a Ranolazina. Ajustar la dosis de Ranolazina con base en la respuesta clínica.

Vía de Administración: Vía oral.

Interacciones: Efectos de Otros Medicamentos sobre la Ranolazina

Inhibidores fuertes de CYP3A

No utilizar Ranolazina con inhibidores fuertes de CYP3A, como ketoconazol, itraconazol, claritromicina, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, indinavir y saquinavir.

Inhibidores Moderados de CYP3A

Limitar la dosis de Ranolazina a 500 mg dos veces al día en pacientes con inhibidores moderados de CYP3A, incluidos diltiazem, verapamilo, eritromicina, fluconazol y productos que contienen jugo de toronja o pomelo.

Inhibidores de la gp-P

La utilización concomitante de Ranolazina e inhibidores de la gp-P, como la ciclosporina, puede producir un aumento de las concentraciones de ranolazina. Deberá ajustarse la dosis de Ranolazina con base a la respuesta clínica en pacientes tratados concomitantemente con inhibidores de la gp-P predominantes como la ciclosporina.

Inductores de CYP3A

No utilizar Ranolazina con inductores de CYP3A tales como rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital, fenitoína, carbamazepina y la hierba de San Juan.

Efectos de la Ranolazina sobre otros medicamentos

Medicamentos metabolizados por CYP3A

Limitar la dosis de simvastatina a 20 mg una vez al día en pacientes que estén recibiendo alguna dosis de Ranolazina, cuando se coadministre con ranolazina. Puede ser necesario ajustar la dosis de otros sustratos sensibles a CYP3A (por

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



ejemplo, lovastatina) y los sustratos de CYP3A con un intervalo terapéutico estrecho (por ejemplo, ciclosporina, tacrolimus, sirolimus) debido a que Ranolazina puede aumentar las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos.

Medicamentos Transportados por gp-P

La utilización concomitante de ranolazina y digoxina produce un aumento de la exposición a la digoxina. Deberá ajustarse la dosis de digoxina.

Medicamentos Metabolizados por CYP2D6

La exposición a sustratos de CYP2D6, como los antidepresivos tricíclicos y antipsicóticos, puede aumentar durante la administración concomitante de Ranolazina, por lo tanto podrían requerirse dosis más bajas de estos medicamentos.

Efectos Adversos: Un total de 2.018 pacientes con angina crónica fueron tratados con ranolazina en ensayos clínicos controlados. De los pacientes tratados con ranolazina, 1.026 se incluyeron en tres estudios aleatorizados, doble enmascarados y controlados con placebo (CARISA, ERICA, MARISA) de hasta 12 semanas de duración. Además, al finalizar el estudio, 1.251 pacientes recibieron tratamiento con ranolazina en estudios abiertos de largo plazo, 1.227 pacientes fueron expuestos a ranolazina durante más de 1 año, 613 pacientes durante más de 2 años, 531 pacientes durante más de 3 años y 326 pacientes durante más de 4 años.

A las dosis recomendadas, en estudios controlados en pacientes con angina el 6% interrumpieron el tratamiento con ranolazina debido a una reacción adversa en comparación con el 3% en el grupo placebo. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la interrupción con mayor frecuencia en el grupo con ranolazina con respecto al grupo con placebo fueron mareos (1,3% frente a 0,1%), náuseas (1% frente a 0%), astenia, estreñimiento y cefalea (cada una de aproximadamente 0,5% frente a 0%). Las dosis superiores a 1.000 mg dos veces al día no son bien toleradas.

En los ensayos clínicos controlados de pacientes con angina, las reacciones adversas debidas al tratamiento reportadas con mayor frecuencia (mayor de 4% y más frecuentes con ranolazina que con placebo) fueron mareos (6,2%), cefalea (5,5%), estreñimiento (4,5%) y náuseas (4,4%). Los mareos pueden estar relacionados con la dosis. En estudios abiertos, de tratamiento a largo plazo, se observó un perfil similar de reacciones adversas.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Las siguientes reacciones adversas adicionales se presentaron con una incidencia de 0,5 a 4,0% en pacientes tratados con ranolazina y fueron más frecuentes que la incidencia observada en los pacientes tratados con placebo:

Trastornos Cardíacos - bradicardia, palpitaciones
Trastornos del Oído y del Laberinto - acufenos, vértigo
Trastornos Oculares - visión borrosa
Trastornos Gastrointestinales - dolor abdominal, xerostomía, vómito, dispepsia
Trastornos Generales y Alteraciones en el Lugar de Administración - astenia, edema periférico
Trastornos del Metabolismo y de la Nutrición – anorexia
Trastornos del Sistema Nervioso - síncope (vasovagal)
Trastornos Psiquiátricos - estado de confusión
Trastornos Renales y Urinarios - Hematuria
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos - disnea
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo - hiperhidrosis
Trastornos Vasculares - hipotensión, hipotensión ortostática

Otras reacciones adversas (<0,5%) de posible importancia clínica observadas más frecuentemente con el tratamiento con ranolazina que con placebo en todos los estudios controlados incluyeron: angioedema, insuficiencia renal, eosinofilia, cromaturia, aumento de urea en sangre, hipoestesia, parestesia, temblor, fibrosis pulmonar, trombocitopenia, leucopenia y pancitopenia.

Un extenso ensayo clínico en pacientes con síndrome coronario agudo no tuvo éxito en demostrar ventajas de ranolazina, sin embargo no existió un efecto proarrítmico aparente en estos pacientes de alto riesgo.

Alteraciones de Exámenes de Laboratorio

Ranolazina produce pequeñas reducciones en la hemoglobina A1c. Ranolazina no es un tratamiento para la diabetes.

Ranolazina produce elevación de 0,1 mg/dl de la creatinina sérica, independientemente de la función renal previa. La elevación tiene un inicio rápido, no presenta signos de progresión durante el tratamiento a largo plazo, es reversible tras la interrupción de Ranolazina y no está acompañada de cambios de nitrógeno ureico en sangre (BUN). En voluntarios sanos, 1.000 mg de ranolazina dos veces al día no tuvo efecto sobre la tasa de filtración glomerular. Es probable que los niveles elevados de creatinina se deban a una inhibición de la secreción tubular de creatinina por la ranolazina o uno de sus metabolitos.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Experiencia Poscomercialización

Se identificaron las siguientes reacciones adversas durante la utilización de Ranolazina posterior a la aprobación. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento:

Trastornos del Sistema Nervioso - temblor, parestesia, hipoestesia

Trastornos Psiquiátricos - alucinación

Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo - angioedema, exantema, prurito.

Condición de Venta: Con fórmula médica.

Código ATC: C01EB18.

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

- Evaluación Farmacológica.
- Inclusión en normas farmacológicas.
- Aprobación de la nueva entidad química con protección del decreto 2085 de 2002.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos comparativos que justifiquen su indicación como monoterapia en el tratamiento de la angina crónica, frente a otros antianginosos con el fin de evaluar la seguridad y eficacia.

Asi mismo, el interesado debe allegar evidencia del esfuerzo considerable en el desarrollo del producto para efectos de protección de datos.

3.1.1.4. FASTURTEC

Expediente : 20060952
Radicado : 2013038848
Fecha : 2013/04/12
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Fabricante : Sanofi-Aventis S.P.A.

Composición: Cada mL contiene 1,5 mg de rasburicasa.

Forma farmacéutica: Polvo y disolvente para concentrado para solución para infusión

Indicaciones: Tratamiento y profilaxis de la hiperuricemia aguda para prevenir insuficiencia renal aguda en adultos, niños y adolescentes (de entre 0 y 17 años), con neoplasia hematológica maligna, con elevada carga tumoral y riesgo de lisis o reducción tumoral rápida al inicio de la quimioterapia.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a uricasas o a alguno de los excipientes. Deficiencia de G6PD y otras alteraciones metabólicas celulares que causan anemia hemolítica. El peróxido de hidrógeno es el producto derivado de la conversión del ácido úrico en alantoína.

Por tanto, para evitar una posible anemia hemolítica inducida por el peróxido de hidrógeno, la rasburicasa está contraindicada en pacientes con estos trastornos.

Precauciones: Se deben tomar precauciones especiales en pacientes con antecedentes de alergia atópica. La administración de Fasturtec® reduce los niveles de ácido úrico por debajo de los niveles normales; por este mecanismo se reduce el riesgo de desarrollo de un deterioro de la función renal causado por la precipitación de cristales de ácido úrico en los túbulos renales, siendo esta precipitación debida a una hiperuricemia. La lisis tumoral puede también provocar hiperfosfatemia, hipercalcemia e hipocalcemia. Fasturtec® no es directamente efectivo en el tratamiento de estas anomalías. Por lo que, los pacientes deben ser estrechamente monitorizados.

Fasturtec® no ha sido investigado en pacientes con hiperuricemia relacionada con enfermedades mieloproliferativas. No hay datos disponibles para recomendar el uso secuencial de rasburicasa y alopurinol.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se está llevando a cabo ningún estudio de metabolismo. Al ser la rasburicasa una enzima, son improbables las interacciones farmacológicas. Debido a que la rasburicasa podría degradar en ácido úrico in vitro, se deben tener precauciones especiales para la manipulación de la muestra para efectuar mediciones de ácido úrico en plasma.

Embarazo

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



No hay datos clínicos disponibles de exposición a rasburicasa de mujeres embarazadas. No se han desarrollado estudios en animales respecto a los efectos en embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto y desarrollo post-natal. El riesgo potencial en humanos es desconocido. Fasturtec® no deberá utilizarse durante el embarazo excepto que el potencial beneficio para la madre justifique el potencial riesgo para el feto.

Lactancia

No se conoce si la rasburicasa se excreta por la leche materna, por lo tanto, no debe utilizarse durante la lactancia

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios relativos a los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Advertencias: Rasburicasa, como otras proteínas, puede inducir respuestas alérgicas en seres humanos. La experiencia clínica con Fasturtec® demuestra que los pacientes deberán monitorizarse estrechamente al inicio de la aparición de los efectos indeseables de tipo alérgico, especialmente, en reacción alérgica cutánea o broncoespasmo. Si se produce una reacción alérgica grave o una reacción anafiláctica, el tratamiento debe ser inmediatamente interrumpido y debe iniciarse un tratamiento adecuado. Actualmente, no hay suficientes datos disponibles en pacientes que hayan sido tratados previamente con Fasturtec® como para recomendar ciclos de tratamiento múltiples. Se han detectado anticuerpos antirasburicasa en pacientes tratados y en voluntarios sanos. Se han notificado casos de metahemoglobinemia en pacientes que recibían rasburicasa. No se sabe si los pacientes con deficiencia de metahemoglobina reductasa o de otras enzimas con actividad antioxidante, se incrementa el riesgo de metahemoglobinemia. Se debe interrumpir el tratamiento de inmediato y permanentemente en los pacientes que hayan desarrollado metahemoglobinemia, y se deben iniciar medidas adecuadas. Se han notificado casos de hemólisis en pacientes tratados con rasburicasa. En este caso, el tratamiento debe ser interrumpido de inmediato y permanentemente discontinuado y se deben iniciar las medidas adecuadas.

Dosificación y Grupo Etario: Fasturtec® debe administrarse bajo supervisión de un médico calificado en quimioterapia de neoplasias hematológicas. Fasturtec® sólo debe utilizarse antes y durante el inicio de la quimioterapia, dado que actualmente no existen suficientes datos como para recomendar ciclos múltiples de tratamiento. La dosis recomendada de Fasturtec® es de 0,20 mg/kg/día. Fasturtec® se administra una vez al día en una infusión intravenosa

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



en 50 ml de solución de cloruro sódico al 9 mg/ml (0,9% p/v) durante 30 minutos.

Vía de Administración: La duración del tratamiento con Fasturtec® podrá variar entre 5 y 7 días. La duración exacta debe basarse en el control adecuado de los niveles séricos de ácido úrico y en el criterio médico. No es necesario ajustar las dosis en poblaciones especiales (pacientes con insuficiencia renal o hepática ni en población pediátrica). La administración de rasburicasa no requiere cambiar el horario o la pauta de inicio de la quimioterapia citorreductora. La solución de rasburicasa debe infundirse por una vía diferente a la utilizada para la infusión de los quimioterápicos para evitar cualquier incompatibilidad farmacológica. Si no puede utilizarse una vía alternativa, la vía debe lavarse con solución salina entre la infusión de quimioterápicos y la infusión de rasburicasa. Para instrucciones de uso, ver “Instrucciones de uso y manipulación”. Dado que rasburicasa podría degradar el ácido úrico in vitro, se deben tomar medidas especiales durante la manipulación de la muestra para determinación del ácido úrico en el plasma.

Interacciones: Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se está llevando a cabo ningún estudio de metabolismo. Al ser la rasburicasa una enzima, son improbables las interacciones farmacológicas. Debido a que la rasburicasa podría degradar en ácido úrico in vitro, se deben tener precauciones especiales para la manipulación de la muestra para efectuar mediciones de ácido úrico en plasma.

Efectos Adversos: Debido a que Fasturtec® se administra concomitantemente como tratamiento de soporte de quimioterapia citoreductora de neoplasia malignas avanzadas en estado avanzado, es de esperar una alta incidencia de efectos adversos debidos tanto a la enfermedad subyacente como al tratamiento concomitante.

Cuando resulta aplicable la siguiente tabla de frecuencia CIOMS es utilizada:

Muy común: $\geq 10\%$; Común: ≥ 1 y $< 10\%$; Poco común: $\geq 0,1$ y $< 1\%$; Rara: $\geq 0,01$ y $< 0,1\%$; Muy rara: $< 0,01\%$; Desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Registro de ensayos clínicos:

Efectos indeseables (Grado 3 o 4) posiblemente atribuibles a rasburicasa:

- Trastornos gastrointestinales:

Común: vómitos, náuseas

Poco común: diarrea

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- Trastornos del Sistema Nervioso Central
Poco común: cefalea

- Cuerpo en general
Común: fiebre
Además, de ensayos clínicos y reportes post-comercialización:

- Cuerpo en general
Común: Reacciones alérgicas. Estas principalmente incluyen rash y urticaria.
Han sido reportados casos de rinitis, broncoespasmo, hipotensión y shock anafiláctico.

- Trastornos hematológicos
Poco común: hemólisis que podría estar relacionada a la deficiencia de G6PD, metahemoglobinemia.

Debido a que la digestión enzimática del ácido úrico en alantoína por la rasburicasa produce peróxido de hidrógeno, se ha observado anemia hemolítica en algunas de las poblaciones de riesgo tales como las que padecen un déficit de G6PD.

Condición de Venta: Venta bajo fórmula médica.

Código ATC: V03AF07.

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

- Evaluación Farmacológica.
- Protección de la información no divulgada para la molécula Rasburicasa según decreto 2085 de 2002.

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

Composición: Cada mL contiene 1,5 mg de rasburicasa.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Forma farmacéutica: Polvo y disolvente para solución para infusión intravenosa.

Indicaciones: Tratamiento y profilaxis de la hiperuricemia aguda para prevenir insuficiencia renal aguda en adultos, niños y adolescentes (entre 0 y 17 años), con neoplasia hematológica maligna, con elevada carga tumoral y riesgo de lisis o reducción tumoral rápida al inicio de la quimioterapia.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a uricasas o a alguno de los excipientes. Deficiencia de G6PD y otras alteraciones metabólicas celulares que causan anemia hemolítica. El peróxido de hidrógeno es el producto derivado de la conversión del ácido úrico en alantoína. Por tanto, para evitar una posible anemia hemolítica inducida por el peróxido de hidrógeno, la rasburicasa está contraindicada en pacientes con estos trastornos.

Precauciones: Se deben tomar precauciones especiales en pacientes con antecedentes de alergia atópica. La administración de Fasturtec[®] reduce los niveles de ácido úrico por debajo de los niveles normales; por este mecanismo se reduce el riesgo de desarrollo de un deterioro de la función renal causado por la precipitación de cristales de ácido úrico en los túbulos renales, siendo esta precipitación debida a una hiperuricemia. La lisis tumoral puede también provocar hiperfosfatemia, hipercalcemia e hipocalcemia. Fasturtec[®] no es directamente efectivo en el tratamiento de estas anomalías. Por lo que, los pacientes deben ser estrechamente monitorizados.

Fasturtec[®] no ha sido investigado en pacientes con hiperuricemia relacionada con enfermedades mieloproliferativas. No hay datos disponibles para recomendar el uso secuencial de rasburicasa y alopurinol.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción
No se está llevando a cabo ningún estudio de metabolismo. Al ser la rasburicasa una enzima, son improbables las interacciones farmacológicas. Debido a que la rasburicasa podría degradar en ácido úrico in vitro, se deben tener precauciones especiales para la manipulación de la muestra para efectuar mediciones de ácido úrico en plasma.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Embarazo

No hay datos clínicos disponibles de exposición a rasburicasa de mujeres embarazadas. No se han desarrollado estudios en animales respecto a los efectos en embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto y desarrollo post-natal. El riesgo potencial en humanos es desconocido. Fasturtec® no deberá utilizarse durante el embarazo excepto que el potencial beneficio para la madre justifique el potencial riesgo para el feto.

Lactancia

No se conoce si la rasburicasa se excreta por la leche materna, por lo tanto, no debe utilizarse durante la lactancia

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios relativos a los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Advertencias: Rasburicasa, como otras proteínas, puede inducir respuestas alérgicas en seres humanos. La experiencia clínica con Fasturtec® demuestra que los pacientes deberán monitorizarse estrechamente al inicio de la aparición de los efectos indeseables de tipo alérgico, especialmente, en reacción alérgica cutánea o broncoespasmo. Si se produce una reacción alérgica grave o una reacción anafiláctica, el tratamiento debe ser inmediatamente interrumpido y debe iniciarse un tratamiento adecuado. Actualmente, no hay suficientes datos disponibles en pacientes que hayan sido tratados previamente con Fasturtec® como para recomendar ciclos de tratamiento múltiples. Se han detectado anticuerpos antirasburicasa en pacientes tratados y en voluntarios sanos. Se han notificado casos de metahemoglobinemia en pacientes que recibían rasburicasa. No se sabe si los pacientes con deficiencia de metahemoglobina reductasa o de otras enzimas con actividad antioxidante, se incrementa el riesgo de metahemoglobinemia. Se debe interrumpir el tratamiento de inmediato y permanentemente en los pacientes que hayan desarrollado metahemoglobinemia, y se deben iniciar medidas adecuadas. Se han notificado casos de hemólisis en pacientes tratados con rasburicasa. En este caso, el tratamiento debe ser interrumpido de inmediato y permanentemente discontinuado y se deben iniciar las medidas adecuadas.

La Sala considera que se debe incluir la advertencia: “No está demostrada su efectividad en ciclos múltiples de quimioterapia.”

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Dosificación y Grupo Etario: Fasturtec® debe administrarse bajo supervisión de un médico calificado en quimioterapia de neoplasias hematológicas. Fasturtec® sólo debe utilizarse antes y durante el inicio de la quimioterapia, dado que actualmente no existen suficientes datos como para recomendar ciclos múltiples de tratamiento. La dosis recomendada de Fasturtec® es de 0,20 mg/kg/día. Fasturtec® se administra una vez al día en una infusión intravenosa en 50 ml de solución de cloruro sódico al 9 mg/ml (0,9% p/v) durante 30 minutos.

Vía de Administración: La duración del tratamiento con Fasturtec® podrá variar entre 5 y 7 días. La duración exacta debe basarse en el control adecuado de los niveles séricos de ácido úrico y en el criterio médico. No es necesario ajustar las dosis en poblaciones especiales (pacientes con insuficiencia renal o hepática ni en población pediátrica). La administración de rasburicasa no requiere cambiar el horario o la pauta de inicio de la quimioterapia citorreductora. La solución de rasburicasa debe infundirse por una vía diferente a la utilizada para la infusión de los quimioterápicos para evitar cualquier incompatibilidad farmacológica. Si no puede utilizarse una vía alternativa, la vía debe lavarse con solución salina entre la infusión de quimioterápicos y la infusión de rasburicasa. Para instrucciones de uso, ver “Instrucciones de uso y manipulación”. Dado que rasburicasa podría degradar el ácido úrico in vitro, se deben tomar medidas especiales durante la manipulación de la muestra para determinación del ácido úrico en el plasma.

Interacciones: Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se está llevando a cabo ningún estudio de metabolismo. Al ser la rasburicasa una enzima, son improbables las interacciones farmacológicas. Debido a que la rasburicasa podría degradar en ácido úrico in vitro, se deben tener precauciones especiales para la manipulación de la muestra para efectuar mediciones de ácido úrico en plasma.

Efectos Adversos: Debido a que Fasturtec® se administra concomitantemente como tratamiento de soporte de quimioterapia citorreductora de neoplasia malignas avanzadas en estado avanzado, es de esperar una alta incidencia de efectos adversos debidos tanto a la enfermedad subyacente como al tratamiento concomitante.

Cuando resulta aplicable la siguiente tabla de frecuencia CIOMS es utilizada:

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Muy común: $\geq 10\%$; Común: ≥ 1 y $< 10\%$; Poco común: $\geq 0,1$ y $< 1\%$; Rara: $\geq 0,01$ y $< 0,1\%$; Muy rara: $< 0,01\%$; Desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Registro de ensayos clínicos:

Efectos indeseables (Grado 3 o 4) posiblemente atribuibles a rasburicasa:

- Trastornos gastrointestinales:

Común: vómitos, náuseas

Poco común: diarrea

- Trastornos del Sistema Nervioso Central

Poco común: cefalea

- Cuerpo en general

Común: fiebre

Además, de ensayos clínicos y reportes post-comercialización:

- Cuerpo en general

Común: reacciones alérgicas. Estas principalmente incluyen rash y urticaria.

Han sido reportados casos de rinitis, broncoespasmo, hipotensión y shock anafiláctico.

- Trastornos hematológicos

Poco común: hemólisis que podría estar relacionada a la deficiencia de G6PD, metahemoglobinemia.

Debido a que la digestión enzimática del ácido úrico en alantoína por la rasburicasa produce peróxido de hidrógeno, se ha observado anemia hemolítica en algunas de las poblaciones de riesgo tales como las que padecen un déficit de G6PD.

Condición de Venta: Venta bajo fórmula médica.

Código ATC: V03AF07.

Norma farmacológica: 2.0.0.0.N10

Asimismo, la Sala recomienda no declarar el principio activo Rasburicasa como nueva entidad química por cuanto corresponde a la ya conocida enzima urato oxidasa.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

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

3.1.3. PRODUCTOS BIOLÓGICOS

3.1.3.1. NORTAN®

Expediente : 20056117
Radicado : 2012140387
Fecha : 2012/11/27
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S.

Composición:

Cada vial de 50 mL contiene rituximab (origen ADN^r) 500 mg.
Cada vial de 10 mL contiene rituximab (origen ADN^r) 100 mg

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión.

Indicaciones: Linfoma no-Hodgkin

Rituximab en monoterapia está indicado en el tratamiento de pacientes con linfoma no-Hodgkin folicular estadio III-IV que son quimiorresistentes o están en su segunda o posterior recidiva tras la quimioterapia. Rituximab está indicado en combinación con quimioterapia CVP (ciclofosfamida, vincristina y prednisolona) en el tratamiento de pacientes con linfoma no-Hodgkin folicular estadio III-IV que no hayan sido tratados previamente.

Rituximab está indicado en el tratamiento de sostén de pacientes con linfoma no-Hodgkin folicular en recidiva o refractario que respondan a la terapia de inducción con quimioterapia sola o en combinación con Rituximab.

Rituximab está indicado en combinación con quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona) en el tratamiento de pacientes con linfoma no-Hodgkin difuso de células B grandes CD20 positivas.

Artritis reumatoidea

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Rituximab, en combinación con metotrexato, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoidea activa grave que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs), incluyendo uno o más tratamientos con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF).

Contraindicaciones: Contraindicaciones de uso en Linfoma no-Hodgkin.
Hipersensibilidad conocida al principio activo o a alguno de los excipientes o a las proteínas murinas de este producto.

Contraindicaciones de uso en Artritis reumatoidea.
Hipersensibilidad conocida al principio activo o a alguno de los excipientes o a las proteínas murinas de este producto. Infecciones graves y activas. Insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la New York Heart Association [NYHA]) o enfermedades cardíacas graves no controladas.

Precauciones y Advertencias:

- Embarazo: No existen datos suficientes sobre la utilización de Rituximab en mujeres embarazadas.

Como se sabe que la IgG atraviesa la barrera placentaria, Rituximab puede provocar en el feto depleción de células B. Por este motivo, Rituximab no debe administrarse a una mujer embarazada a menos que el beneficio esperado supere el riesgo potencial. Durante y hasta 12 meses después del tratamiento con Rituximab, las mujeres en edad fértil deben usar métodos contraceptivos eficaces, debido al largo tiempo de permanencia de Rituximab en el organismo en pacientes con depleción de células B. En los estudios de toxicidad llevados a cabo en monos cinomolgos, no se han encontrado indicios de embriotoxicidad intrauterina. Las crías de animales nacidas de madres expuestas a Rituximab presentaron una depleción de las poblaciones de linfocitos B durante el período postnatal. No se han examinado los niveles de linfocitos B en recién nacidos de madres expuestas a Rituximab en ensayos clínicos.

- Lactancia: Se desconoce si Rituximab se excreta en la leche materna. Sin embargo, teniendo en cuenta que la IgG materna se excreta en la leche y que se ha detectado Rituximab en la leche de monos en período de lactancia, las mujeres no deben amamantar a sus hijos durante el tratamiento con Rituximab ni durante los 12 meses siguientes.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: No se han realizado estudios de los efectos de Rituximab sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria, aunque la actividad farmacológica y las reacciones adversas notificadas hasta la fecha no son indicativas de que tales efectos sean probables.

Linfoma no-Hodgkin:

- Los pacientes con gran masa tumoral o con un elevado número de células tumorales circulantes ($\geq 25 \times 10^9/l$), que pueden tener un riesgo mayor de desarrollar un síndrome de liberación de citoquinas muy grave, deben tratarse únicamente cuando se hayan descartado otras alternativas terapéuticas, extremando las precauciones durante el tratamiento. Estos pacientes deben monitorearse muy estrechamente durante la primera infusión. En estos pacientes se debe considerar reducir la velocidad de la primera infusión.

El síndrome de liberación de citoquinas grave se caracteriza por disnea grave, frecuentemente acompañada de broncoespasmo e hipoxia, además de fiebre, escalofríos, rigidez, urticaria y angioedema. Este síndrome puede estar asociado con algunas características del síndrome de lisis tumoral, tales como hiperuricemia, hiperkalemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiencia renal aguda, elevación de la lactato dehidrogenasa (LDH) y puede estar asociado con insuficiencia respiratoria aguda y muerte. La insuficiencia respiratoria aguda puede estar acompañada de infiltración intersticial o edema pulmonar, visibles a la exploración radiológica torácica. El síndrome se manifiesta frecuentemente dentro de la primera o segunda hora después de iniciar la primera infusión. Los pacientes con historial de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar, pueden tener un riesgo mayor de mal pronóstico y deben aumentarse las precauciones durante su tratamiento. En aquellos pacientes que desarrollen síndrome de liberación de citoquinas grave se debe interrumpir la infusión inmediatamente y deben recibir tratamiento sintomático de choque. Dado que a la mejoría inicial de los síntomas clínicos puede seguir una recidiva, se debe monitorear estrechamente a estos pacientes hasta que el síndrome de lisis tumoral y la infiltración pulmonar se hayan resuelto o hayan sido descartados. Una vez resueltos completamente los signos y síntomas, raramente se repite el síndrome de liberación de citoquinas en tratamientos posteriores. En el 10% de los pacientes tratados con Rituximab se han observado reacciones adversas relacionadas con la infusión, incluyendo el síndrome de liberación de citoquinas acompañado de hipotensión y broncoespasmo. Generalmente, estos síntomas son reversibles tras la

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



interrupción de la infusión de Rituximab y la administración de un antipirético, un antihistamínico, y ocasionalmente, oxígeno, solución salina intravenosa o broncodilatadores y, en caso de necesidad, glucocorticoides.

-Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas, después de la administración intravenosa de proteínas. A diferencia del síndrome de liberación de citoquinas, las auténticas reacciones de hipersensibilidad se presentan típicamente durante los primeros minutos de la infusión. Conviene disponer para uso inmediato aquellos medicamentos utilizados para combatir las reacciones de hipersensibilidad, es decir, epinefrina (adrenalina), antihistamínicos y glucocorticoides, por si ocurriera una reacción alérgica durante la administración de Rituximab. Las manifestaciones clínicas de anafilaxia pueden asemejarse a las manifestaciones clínicas del síndrome de liberación de citoquinas (anteriormente descrito). Las reacciones atribuibles a la hipersensibilidad se han notificado menos frecuentemente que las atribuidas a la liberación de citoquinas.

- Dado que se puede producir hipotensión durante la infusión con Rituximab, se debe considerar interrumpir los tratamientos antihipertensivos 12 horas antes de dicha infusión.
- Se han notificado casos de angina de pecho, arritmias cardíacas tales como flutter y fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio en pacientes tratados con Rituximab. Por lo tanto, se deben monitorear cuidadosamente los pacientes con historial de enfermedad cardíaca y/o tratamiento quimioterápico cardiotoxico y suspender el tratamiento si la reacción adversa es severa o amenaza la vida.
- Aunque Rituximab en monoterapia no tiene efecto mielosupresor, se recomienda prudencia antes de aplicar el tratamiento a pacientes con un recuento de neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/L$ y/o recuento de plaquetas $< 75 \times 10^9/L$, puesto que la experiencia clínica en esta población es limitada. Rituximab se ha utilizado en pacientes sometidos a trasplante autólogo de médula ósea y en otros grupos de riesgo con una función de la médula ósea presumiblemente reducida, sin que haya inducido mielotoxicidad. Se debe considerar la necesidad de realizar recuentos de sangre total de forma regular, incluyendo recuentos de plaquetas, durante la monoterapia con Rituximab. Cuando Rituximab se administre en combinación con quimioterapia CHOP o CVP, se deben realizar de forma regular recuentos de sangre total de acuerdo a la práctica médica habitual.
- Se han notificado casos muy raros de reactivación de hepatitis B en pacientes tratados con Rituximab, que incluyeron reportes de hepatitis

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

fulminante. La mayoría de estos pacientes también habían estado expuestos a quimioterapia citotóxica. Tanto el estado de la enfermedad subyacente como la quimioterapia citotóxica pueden considerarse factores de confusión en la notificación de los casos. Cuando Rituximab se utilice en combinación con quimioterapia citotóxica, los pacientes con antecedentes de hepatitis B deben ser monitoreados cuidadosamente para detectar signos de infección activa por el virus de la hepatitis B.

- Se han notificado casos muy raros de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP), durante el uso post-comercialización de Rituximab en LNH. La mayoría de los pacientes habían recibido Rituximab en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas. Los médicos que traten a pacientes con linfoma no-Hodgkin deben considerar la posibilidad de LMP en el diagnóstico diferencial de pacientes que presenten síntomas neurológicos y considerar la consulta del caso a un neurólogo conforme a su criterio clínico.
- No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con ninguna vacuna, particularmente con vacunas de virus vivos, después de recibir tratamiento con Rituximab. Tampoco se ha estudiado la capacidad para generar una respuesta humoral primaria o anamnésica frente a ninguna vacuna.

Artritis reumatoidea:

- Reacciones relacionadas con la infusión

El uso de Rituximab se asocia con reacciones relacionadas con la infusión que pueden estar mediadas por la liberación de citoquinas y/o otros mediadores químicos. La premedicación con glucocorticoides por vía intravenosa redujo significativamente la incidencia y la gravedad de estas reacciones. La mayoría de las reacciones relacionadas con la infusión notificadas fueron de intensidad leve a moderada. El porcentaje de pacientes afectados disminuye con las sucesivas infusiones. Las reacciones notificadas fueron generalmente reversibles tras disminuir la velocidad de infusión de Rituximab o suspender la infusión y administrar un antipirético, un antihistamínico y, en ocasiones, oxígeno, una solución salina intravenosa o broncodilatadores y, en caso de necesidad, glucocorticoides. En la mayoría de los casos, la infusión se pudo reanudar al 50% de la velocidad anterior (p. ej., de 100 mg/h a 50 mg/h), una vez resueltos completamente todos los síntomas. Después de la administración intravenosa de proteínas, incluyendo Rituximab, se han notificado reacciones anafilácticas y otras reacciones de hipersensibilidad. Los medicamentos para tratar las reacciones de hipersensibilidad, como la epinefrina (adrenalina), los antihistamínicos y los glucocorticoides deben estar disponibles para su uso inmediato por si ocurre una reacción alérgica durante la administración de Rituximab. La presencia de los anticuerpos humanos anti-quiméricos (HACA)

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

puede estar asociada con un empeoramiento en la infusión o con reacciones alérgicas después de la segunda infusión de los ciclos siguientes. Las infusiones de Rituximab deben administrarse en un entorno hospitalario con un equipamiento completo de reanimación inmediatamente disponible y bajo la estrecha vigilancia de un médico experimentado. No existen datos sobre la seguridad de Rituximab en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada (clase III de la NYHA) o enfermedad cardiovascular grave no controlada. En pacientes con isquemia miocárdica preexistente se ha notificado su exacerbación sintomática con el uso de Rituximab, resultando en angina de pecho, así como fibrilación auricular y flutter. Por lo tanto, si el paciente refiere antecedentes de cardiopatía, se sopesará el riesgo de complicaciones cardiovasculares derivadas de las reacciones relacionadas con la infusión antes de administrar Rituximab y se vigilará rigurosamente a los pacientes durante el tratamiento. Dado que se puede producir hipotensión durante la infusión de Rituximab, se evaluará la necesidad de interrumpir temporalmente cualquier medicación antihipertensiva 12 horas antes de la infusión de Rituximab.

- Infecciones

Se han producido infecciones graves, incluyendo casos mortales, durante el tratamiento con Rituximab. No debe administrarse Rituximab a pacientes con una infección activa y/o grave (es decir, tuberculosis, sepsis e infecciones oportunistas) ni a aquellos con inmunodeficiencia grave (p. ej., hipogammaglobulinemia o a los que tengan niveles de CD4 o CD8 muy bajos). Los médicos extremarán la prudencia antes de administrar Rituximab a pacientes que refieran antecedentes de infecciones recidivantes o crónicas o con patologías subyacentes que puedan predisponer a infecciones graves. Se evaluará de inmediato y se tratará convenientemente a todo paciente que manifieste signos y síntomas de infección después del tratamiento con Rituximab. Antes de administrar los ciclos siguientes del tratamiento con Rituximab, en estos pacientes debe ser re-evaluado el riesgo potencial de infecciones. Se han notificado casos muy raros de reactivación de la hepatitis B entre pacientes con linfoma no- Hodgkin que habían recibido Rituximab en combinación con la quimioterapia citotóxica (ver linfoma no- Hodgkin).

- Vacunación

No hay datos relativos al uso de las vacunas en pacientes mientras persista la depleción de linfocitos B después del tratamiento con Rituximab. Los médicos deben revisar el estado de vacunación de los pacientes que se estén considerando para el tratamiento con Rituximab y seguir las directrices locales/nacionales para la vacunación de los adultos contra las enfermedades

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



infecciosas. La vacunación deberá finalizar por lo menos cuatro semanas antes de la primera administración de Rituximab. No se recomienda la administración de vacunas de microorganismos vivos a pacientes mientras persista la depleción de linfocitos B.

- Uso concomitante/secuencial con otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES). No está recomendado el uso concomitante de Rituximab y otros tratamientos antirreumáticos distintos a los incluidos en la indicación y la posología de artritis reumatoidea. No hay datos suficientes en los ensayos clínicos para evaluar totalmente la seguridad del uso secuencial de otros FAMES (incluidos los inhibidores del TNF) tras la terapia con Rituximab. Si se administra un agente biológico y/o un FAME después de la terapia con Rituximab, los pacientes deben ser estrechamente monitoreados por si hubiese signos de infección.

- Neoplasias malignas

Los fármacos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas. En base a la limitada experiencia con Rituximab en pacientes con artritis reumatoidea, no se puede excluir un posible riesgo de desarrollo de tumores sólidos en este momento, aunque los datos existentes no parecen sugerir un aumento del riesgo.

- Notificación espontánea

Se han notificado casos mortales de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva tras el uso en indicaciones no autorizadas de Rituximab para el tratamiento de ciertas enfermedades autoinmunes, incluyendo Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y vasculitis. Los pacientes con enfermedades autoinmunes tenían una historia de terapia inmunosupresora anterior o concurrente y se les diagnosticó LMP en los 12 meses siguientes a la última infusión de Rituximab. No se ha notificado ningún caso de LMP en pacientes con artritis reumatoidea. También se han notificado casos de LMP en pacientes con enfermedad autoinmune no tratados con Rituximab. Los casos notificados tenían múltiples factores de riesgo de LMP, incluyendo la enfermedad subyacente y la terapia inmunosupresora a largo plazo. Los médicos que traten a pacientes con enfermedades autoinmunes deben considerar la posibilidad de LMP en el diagnóstico diferencial de pacientes que presenten síntomas neurológicos y considerar la consulta del caso a un neurólogo conforme a su criterio clínico. No se han establecido la eficacia y seguridad de Rituximab para el tratamiento de enfermedades autoinmunes diferentes a la artritis reumatoidea.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Dosificación y Grupo Etario: Forma de administración: La solución preparada de Rituximab debe administrarse como infusión intravenosa empleando una vía específica. Las soluciones preparadas no deben administrarse en infusión rápida o en bolo intravenoso. Las infusiones de Rituximab deben administrarse bajo la estrecha supervisión de un médico con experiencia, y en un entorno que disponga de forma inmediata de un equipo completo de reanimación. Siempre se debe administrar premedicación consistente en un antipirético y un medicamento antihistamínico, por ejemplo paracetamol y difenhidramina, antes de cada infusión de Rituximab. También se debe considerar la premedicación con glucocorticoides. Los pacientes deben ser estrechamente monitoreados para detectar el inicio de un síndrome de liberación de citoquinas. Se debe interrumpir inmediatamente la infusión en aquellos pacientes que muestren evidencia de reacciones graves, especialmente disnea grave, broncoespasmo o hipoxia. En los pacientes con linfoma no-Hodgkin se debe evaluar posteriormente la evidencia de síndrome de lisis tumoral, incluyendo pruebas de laboratorio adecuadas, y la evidencia de infiltración pulmonar por radiología torácica. En ningún paciente debe reiniciarse la infusión hasta la remisión completa de todos los síntomas, y la normalización de los valores de laboratorio y de los resultados de la radiología torácica. A partir de ese momento, la infusión puede reiniciarse inicialmente como máximo a la mitad de la velocidad de la infusión previa. Si se presentasen por segunda vez las mismas reacciones adversas graves, se debe considerar seriamente, y caso por caso, la decisión de finalizar el tratamiento. Las reacciones relacionadas con la infusión de grado leve o moderado se resuelven generalmente reduciendo la velocidad de infusión. La velocidad de infusión puede incrementarse cuando mejoren los síntomas.

Linfoma no-Hodgkin:

Se debe considerar la premedicación con glucocorticoides si Rituximab no se va a administrar en combinación con quimioterapia (CHOP o CVP) que incluya glucocorticoides para el tratamiento del linfoma no-Hodgkin.

Linfoma no-Hodgkin folicular: La posología recomendada de Rituximab en monoterapia usado para pacientes adultos es de 375 mg/m² de superficie corporal, administrada en forma de una infusión intravenosa una vez por semana durante cuatro semanas. La posología recomendada de Rituximab en combinación con quimioterapia CVP es de 375 mg/m² de superficie corporal por ciclo, hasta 8 ciclos (21 días/ciclo). Rituximab debe ser administrado el día 1 de cada ciclo de quimioterapia, después de la administración intravenosa del componente glucocorticoide de la quimioterapia CVP.

Retratamiento después de la recidiva en linfoma no-Hodgkin: La posología recomendada para repetir el tratamiento con Rituximab en monoterapia en

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



pacientes con linfoma no-Hodgkin folicular en recidiva o refractario que ya habían respondido a un tratamiento previo con Rituximab en monoterapia es de 375 mg/m² de superficie corporal, administrada en forma de infusión intravenosa una vez por semana durante cuatro semanas.

Tratamiento de sostén: La posología recomendada de Rituximab, cuando se utiliza para el tratamiento de mantención en pacientes con linfoma no-Hodgkin folicular en recidiva o refractario que hayan respondido a la quimioterapia de inducción con o sin Rituximab, es de 375 mg/m² de superficie corporal una vez cada 3 meses hasta la progresión de la enfermedad o hasta un período máximo de dos años.

Linfoma no-Hodgkin difuso de células B grandes: Rituximab debe usarse en combinación con quimioterapia CHOP. La posología recomendada es de 375 mg/m² de superficie corporal, administrada el primer día de cada ciclo de quimioterapia, durante 8 ciclos, tras la administración intravenosa del componente glucocorticoide de CHOP. No se han establecido la seguridad y eficacia de la combinación de Rituximab con otras quimioterapias.

Primera infusión: La velocidad de infusión inicial recomendada es de 50 mg/h; después de los primeros 30 minutos, ésta se puede aumentar en incrementos de 50 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.

Siguientes infusiones: Las dosis posteriores de Rituximab pueden ser profundidas a una velocidad inicial de 100 mg/h, que puede aumentarse en incrementos de 100 mg/h a intervalos de 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.

Ajustes de dosis durante el tratamiento: No se recomiendan las reducciones de dosis de Rituximab. Cuando Rituximab se administre en combinación con quimioterapia CHOP o CVP, se deben efectuar las reducciones de dosis estándar de los fármacos quimioterápicos.

Artritis reumatoidea:

Cada ciclo de Rituximab se compone de dos infusiones intravenosas de 1000 mg. La dosis recomendada de Rituximab es de 1000 mg en infusión intravenosa, seguida de una segunda infusión intravenosa de 1000 mg dos semanas más tarde. La actividad de la enfermedad se debe monitorear periódicamente.

Existen datos clínicos limitados sobre la seguridad y eficacia de la administración de más ciclos de tratamiento con Rituximab. En un pequeño estudio de cohorte observacional, aproximadamente en 600 pacientes que

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



presentaban evidencias de actividad continuada de la enfermedad, se repitió el tratamiento con 2-5 ciclos a los 6 a 12 meses después del ciclo anterior. Algunos pacientes han desarrollado anticuerpos anti-quiméricos humanos (HACA) después del primer ciclo de tratamiento con Rituximab. La presencia de los HACA puede estar asociada con un agravamiento de las reacciones relacionadas con la infusión o de las reacciones alérgicas después de la segunda infusión de los ciclos siguientes. Además, en un caso con HACA, se ha observado fallo en la depleción de células B después de recibir más ciclos de tratamiento. Por tanto, el balance beneficio/riesgo de la terapia con Rituximab debe ser cuidadosamente considerado antes de administrar los siguientes ciclos de Rituximab. Si se considera repetir un ciclo de tratamiento, no se debe administrar a intervalos menores de 16 semanas. Durante el tratamiento con Rituximab se puede continuar con el tratamiento base con glucocorticoides, salicilatos, antiinflamatorios no esteroideos o analgésicos. Los pacientes con artritis reumatoidea deben recibir tratamiento con 100 mg de metilprednisolona intravenosa 30 minutos antes de Rituximab, para reducir la incidencia y la gravedad de las reacciones agudas a la infusión.

Primera infusión de cada ciclo: La velocidad inicial recomendada de la infusión es de 50 mg/h; después de los primeros 30 minutos se puede aumentar, en incrementos de 50 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.

Segunda infusión de cada ciclo: Las dosis posteriores de Rituximab se pueden profundizar con una velocidad inicial de 100 mg/h, y aumentar, en incrementos de 100 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.

Poblaciones especiales

Uso en pediatría: Rituximab no está recomendado para uso en niños y adolescentes debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Ancianos: No se requiere ajustar la dosis en los pacientes ancianos (> 65 años).

Incompatibilidades

No se han observado incompatibilidades entre Rituximab y las botellas o sets de infusión.

Precauciones especiales de eliminación

Rituximab se suministra en frascos ampolla monodosis, apirógenos, estériles, sin preservantes. Extraer bajo condiciones asépticas la cantidad necesaria de Rituximab y diluirla dentro de una bolsa de infusión que contenga una solución acuosa estéril y libre de pirógenos de Cloruro de sodio 0,9% o Dextrosa al 5 % en agua, hasta una concentración calculada de Rituximab de 1 a 4 mg/mL.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Para mezclar la solución, invertir suavemente la bolsa para evitar que se forme espuma. Se debe tener precaución para asegurar la esterilidad de las soluciones preparadas. El medicamento no contiene ningún preservante antimicrobiano ni agentes bacteriostáticos, por lo que se deben mantener las técnicas asépticas. Antes de la administración, los medicamentos parenterales se deben inspeccionar visualmente por si contienen partículas o presentan alteraciones del color. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Vía de administración: Infusión intravenosa.

Interacciones: Se ha descrito que pueden ocurrir las siguientes interacciones:

- Medicamentos antihipertensivos: Se debe considerar la suspensión de los medicamentos antihipertensivos durante las 12 horas anteriores a la administración de Rituximab debido a que este medicamento puede causar hipotensión.
- Quimioterapia: La tolerancia de combinaciones simultáneas o secuenciales de Rituximab con quimioterapia, aparte de la quimioterapia CHOP o CVP, o con agentes capaces de provocar depleción de células B normales, no ha sido bien definida.
- Cisplatino: Se ha observado toxicidad renal con la administración concomitante. La combinación de cisplatino y Rituximab no es un régimen de tratamiento aprobado. Se debe ejercer una extrema precaución y los pacientes deben ser estrechamente monitoreados por si hubiese signos de insuficiencia renal.
- Vacunas de virus muertos o vacunas de virus vivos: Teóricamente, Rituximab puede inhibir la generación de una respuesta humoral o anamnesia a cualquier vacuna. No es recomendable la administración de vacunas a virus vivos.
- Metotrexato: La coadministración con metotrexato no modifica la farmacocinética de Rituximab en los pacientes con artritis reumatoidea.

Efectos Adversos: Las reacciones adversas que requieren atención médica son las siguientes:

- Incidencia más frecuente: Anemia (palidez; dificultad respiratoria con el ejercicio; sangramiento o hematomas inusuales; cansancio o debilidad inusuales); hiperglicemia (dolor abdominal; visión borrosa; sequedad de la boca; fatiga; rubor; sequedad de la piel; aliento olor a frutas; aumento del apetito; aumento de la sed; aumento de la micción; náuseas; sudoración; dificultad respiratoria; peso inexplicable); hipertensión (visión borrosa;

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



mareos; nerviosismo; dolor de cabeza; palpitaciones en los oídos; latidos cardíacos lentos o rápidos)- sintomática o asintomática; infección (fiebre o escalofríos; tos o ronquera; dolor de espalda o en el costado; dolor o dificultad al orinar); reacción relacionada con la infusión, incluyendo angioedema (sensación de hinchazón de la lengua o garganta), broncoespasmo o disnea (sensación de falta de aire); fatiga (cansancio inusual); fiebre y escalofríos; enrojecimiento de la cara; dolor de cabeza; hipotensión (mareos); náuseas; prurito; rinitis; urticaria y vómitos; leucopenia (heces negras alquitranadas; dolor en el pecho; escalofríos; tos; fiebre; dolor o dificultad al orinar; sensación de falta de aire; dolor de garganta; úlceras o puntos blancos en los labios o en la boca; glándulas inflamadas; sangramiento o hematomas inusuales; cansancio o debilidad inusuales); linfopenia (fiebre o escalofríos; tos o ronquera; dolor del costado o de la parte inferior de la espalda; dolor o dificultad al orinar); neutropenia (heces negras alquitranadas; escalofríos; tos; fiebre; dolor del costado o de la parte inferior de la espalda; dolor o dificultad al orinar; piel pálida; sensación de falta de aire; dolor de garganta; úlceras o puntos blancos en la boca; sangramiento o hematomas inusuales; cansancio o debilidad inusuales); edema periférico (hinchazón de la cara, brazos, manos, parte inferior de la piernas o pies; hormigueo en las manos o pies; ganancia o pérdida de peso inusuales); sinusitis (dolor o sensibilidad alrededor de los ojos y pómulos; fiebre; congestión nasal; dolor de cabeza; tos; sensación de falta de aire o dificultad respiratoria; estrechez en el pecho o sibilancia); trombocitopenia (heces negras alquitranadas; sangramiento de las encías; sangre en la orina o heces; puntos rojos en la piel; sangramiento o hematomas inusuales).

- Incidencia menos frecuente: Artritis (dolor, hinchazón o enrojecimiento de las articulaciones; dolor o rigidez muscular; dificultad para moverse); conjuntivitis (enrojecimiento y picazón de los párpados); depresión (falta de ánimo; sensación de tristeza o vacío; irritabilidad; pérdida del apetito; pérdida del interés; fatiga; dificultad para concentrarse; dificultad para dormir); reacciones mucocutáneas severas, incluyendo pénfigo para neoplásico (ampollas en la boca; ampollas en el tronco, cuero cabelludo u otras áreas; prurito), síndrome de Stevens-Johnson (formación de ampollas, descamación, pérdida de la piel; escalofríos; tos; diarrea; prurito; dolor articular o muscular; enrojecimiento e irritación de los ojos; lesiones rojas en la piel, a menudo con un centro púrpura; dolor de garganta; úlceras o puntos blancos en la boca o en los labios; cansancio o debilidad inusuales), dermatitis liquenoide, dermatitis vesiculobulosa y necrólisis epidérmica tóxica (formación de ampollas, descamación y pérdida de la piel;

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



escalofríos; tos; diarrea; prurito; dolor articular o muscular; enrojecimiento e irritación de los ojos; lesiones rojas en la piel, a menudo con un centro púrpura; dolor de garganta; úlceras o puntos blancos en la boca o en los labios; cansancio o debilidad inusuales; neuritis (adormecimiento u hormigueo de las manos, pies o cara); neuropatía (ardor, hormigueo, adormecimiento o dolor en las manos, brazos, pies o piernas; sensación de alfileres o agujas que causan dolor); parestesia (sensaciones de ardor, prurito, adormecimiento, punzadas u hormigueo); síndrome de lisis tumoral, que conduce a una insuficiencia renal aguda (dolor del costado o de la parte inferior de la espalda; disminución de la frecuencia o cantidad de orina; orina sanguinolenta; aumento de la sed; pérdida del apetito; náuseas; vómitos; cansancio o debilidad inusuales; hinchazón de la cara, dedos, parte inferior de las piernas; ganancia de peso; dificultad respiratoria; aumento de la presión sanguínea).

- Incidencia rara: Angina (dolor en el pecho); arritmias cardíacas, incluyendo taquicardia ventricular, taquicardia, supraventricular, trigeminismo y pulso irregular (latidos cardíacos irregulares).

También se pueden producir los siguientes efectos adversos que normalmente no requieren atención médica, a menos que sean demasiado molestos o no desaparezcan durante el curso del tratamiento:

- Incidencia más frecuente: Ansiedad (temor, nerviosismo); artralgia (dolor de las articulaciones; dolor o rigidez muscular; dificultad para moverse); astenia (falta o pérdida de fuerza); dolor de espalda; diarrea; mareos; tos aumentada; mialgia (dolor articular; inflamación de las articulaciones; dolor o calambres musculares; dolor o rigidez muscular; dificultad para moverse); sudoración nocturna; dolor; rash; irritación de la garganta.
- Incidencia menos frecuente: Agitación; anorexia; dolor de espalda; trastornos del gusto; diarrea; dispepsia; hiperquinesia (aumento de los movimientos corporales); hipertonía (tono muscular excesivo; tensión muscular; rigidez muscular); hipestesia o parestesia (adormecimiento u hormigueo de las manos o pies); dolor en el sitio de inyección; insomnio; trastornos de la lacrimación (ojo seco); pérdida del apetito; malestar; nerviosismo; somnolencia; vértigo; disminución de peso.

Las reacciones adversas que requieren atención médica si ocurren después de suspender el tratamiento son las siguientes:

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Anemia (cansancio o debilidad inusuales) – usualmente asintomática; neutropenia (fiebre o escalofríos; tos o ronquera; dolor del costado o de la parte inferior de la espalda; dolor o dificultad al orinar) – usualmente asintomática; trombocitopenia (sangramiento o hematomas inusuales; heces negras alquitranadas; sangre en la orina o heces; puntos rojos en la piel).

Condición de Venta: Bajo fórmula médica.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evaluación farmacológica del producto de la referencia en sus dos presentaciones.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora solicita al interesado aclarar los siguientes aspectos:

1. ¿Por qué en el estudio fase II, de grupo único, etiqueta abierta y multicéntrico, se utilizó como objetivo primario la respuesta completa y no la progresión libre de enfermedad, teniendo en cuenta que el primero no es predictor de la supervivencia de los pacientes?
2. ¿En el estudio mencionado fue posible determinar los pacientes respondedores o no a la terapia instaurada?
3. ¿Cuáles fueron los criterios demográficos de exclusión y de inclusión que permitieron definir la posible comparabilidad de los resultados del estudio fase II versus los reportados en la literatura para otros Rituximab?
4. El interesado debe explicar por qué no ha presentado un estudio de comparación directa.

3.1.3.2. CIMZIA®

Expediente : 20014965
Radicado : 2012049877
Fecha : 2012/05/04
Interesado : UCB Pharma SA

Composición: Cada vial con 1 mL de solución contiene 200 mg de certolizumab pegol.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de la artritis reumatoidea.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus excipientes. Tuberculosis activa u otras infecciones severas tales como sepsis, abscesos e infecciones oportunistas. Embarazo y lactancia.

Precauciones y advertencias: no inicie cimzia durante una infección activa. Si se desarrolla infección monitorea cuidadosamente y suspenda cimzia si la infección se torna seria. Algunos casos de linfoma y otras neoplasias malignas han sido observadas en algunos pacientes que recibieron bloqueadores TNF. Pueden aparecer fallas cardíacas, o empeorar las existentes.

Anafilaxis o reacciones alérgicas pueden aparecer. Se debe monitorear el virus de la hepatitis B (VHB) durante y algunos meses después de la terapia. Si la reactivación del VHB ocurre, suspenda cimzia e inicie terapia antiviral.

Enfermedad desmielinizante, exacerbación o nuevos casos pueden aparecer. Citopenias, pancitopenias- asesore a los pacientes para buscar atención médica inmediata si los síntomas se desarrollan y considere suspender cimzia. Suspenda cimzia si se desarrolla un síndrome similar al lupus.

El grupo técnico de medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a Comisión Revisora conceptuar sobre lo siguiente: registro de sitio adicional para pruebas de control de calidad de L&P y de liberación, cambio en el método de prueba para Isómero 2 y en la prueba de adecuabilidad del sistema para el bioensayo; adición de fabricante de la sustancia activa, y secciones reemplazadas para sustancia activa y producto terminado.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda para el producto de la referencia, la aprobación del sitio adicional para pruebas de control de calidad de L&P y de liberación, cambio en el método de prueba para Isómero 2 y en la prueba de adecuabilidad del sistema para el bioensayo; adición de fabricante de la sustancia activa, y secciones reemplazadas para sustancia activa y producto terminado.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



3.1.6. NUEVA CONCENTRACIÓN

3.1.6.1. COLMESDANT®

Expediente : 20060494
Radicado : 2013033928
Fecha : 2013/04/02
Interesado : Stendhal Colombia S.A.S.
Fabricante : Xellia Pharmaceuticals APS

Composición:

Cada vial de 10 mg contiene Colistimetato de Sodio 1,000.000UI (60 mg).
Cada vial de 10 mg contiene Colistimetato de Sodio 2,000.000UI (180 mg).

Forma farmacéutica: Polvo para solución para infusión

Indicaciones: Colistimetato de sodio está indicado en el tratamiento de las siguientes infecciones donde una prueba de sensibilidad sugiere que son causadas por bacterias sensibles:

- Administración intravenosa para el tratamiento de algunas infecciones serias causadas por bacterias Gram negativas incluyendo aquellas del tracto respiratorio bajo y el tracto urinario, cuando los agentes antibacterianos sistémicos más comúnmente usados pueden estar contraindicados o pueden ser ineficaces debido a resistencia bacteriana
- Tratamiento por inhalación Pseudomona aeruginosa, infección pulmonar en pacientes con fibrosis quística.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al Colistimetato de Sodio (Colistin) o a la Polimixina B. Pacientes con Miastenia Gravis.

Precauciones: Usar con extrema precaución en pacientes con porfiria. Puede ocurrir nefrotoxicidad o neurotoxicidad si la dosis parenteral recomendada es excedida.

Advertencias: Use con precaución en disfunción renal. Es aconsejable monitorear la función renal antes y durante el tratamiento.

Las concentraciones séricas de colistimetato de sodio deben ser monitoreadas. La inhalación de antibióticos puede producir broncoespasmo. Puede ser prevenido con el uso de un beta-agonista. Si aparece otra molestia el tratamiento debe ser suspendido.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Dosificación y Grupo Etario: Niños y Adultos (incluyendo ancianos)

Hasta 60 kg de peso corporal

50.000 UI / kg/ día a un máximo de 75.000 UI / Kg / día. El total de la dosis diaria debe ser dividida en 3 dosis y administradas con intervalos de 8 horas.

Más de 60 kg de peso corporal

1-2 millones de UI tres veces al día. La dosis máxima diaria es 6 millones de UI en 24 horas.

Por problemas en la distribución, los pacientes con Fibrosis Quística pueden requerir altas dosis para mantener niveles séricos terapéuticos.

Vía de Administración: Intravenosa.

Interacciones: El uso concomitante de colistimetato de sodio con otros medicamentos con potencial neurotóxico y/o nefrotóxico debe ser evitado. Esto incluye los antibióticos aminoglicósidos como la gentamicina, amikacin, netilmicina y trobamicina. Puede haber un riesgo aumentado de nefrotoxicidad si se administra concomitantemente con antibióticos cefalosporínicos. Medicamentos para el bloqueo neuromuscular y el éter deben ser utilizados con extremo cuidado en pacientes que reciben colistimetato de sodio.

Efectos Adversos: Las probabilidades de eventos adversos pueden ser relacionadas con la edad, la función renal y las condiciones del paciente.

En pacientes con Fibrosis Quística los eventos neurológicos han sido reportados hasta en el 27% de los pacientes. Estos son generalmente leves y se resuelven durante o poco después del tratamiento.

La neurotoxicidad ha sido asociada a sobredosis, falla para reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal y uso concomitante con bloqueadores neuromusculares o de otros medicamentos con efectos neurológicos similares. Reducir la dosis puede aliviar los síntomas. Los síntomas pueden incluir apnea, disturbios sensoriales transitorios (parestesia facial y vértigo) y raramente inestabilidad vasomotora, dificultad para hablar, trastornos visuales, confusión o psicosis.

Eventos adversos sobre la función renal han sido reportados, generalmente cuando se usa una dosis más alta que la recomendada en pacientes con

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



función renal normal o si falla la reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia renal o durante el uso concomitante con otras drogas nefrotóxicas. Los efectos generalmente son reversibles cuando se discontinúa el tratamiento.

En pacientes tratados con Fibrosis Quística, con las dosis recomendadas, la nefrotoxicidad es rara (menor al 1%). En los pacientes que no sufren Fibrosis Quística hospitalizados y enfermos, se han reportado signos de nefrotoxicidad en aproximadamente el 20% de ellos.

Las reacciones de hipersensibilidad reportadas incluyen rash y fiebre. Si estas ocurren durante el tratamiento, debe suspenderse el mismo. Puede ocurrir irritación local en el sitio de la inyección.

Condición de Venta: Bajo fórmula médica.

Código ATC: J01X B01.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia en las concentraciones de 1,000.000 (80 mg) y 2,000.000 (160 mg).

- Evaluación farmacológica.
- Inclusión en Norma Farmacológica
- Información para Prescribir e inserto AMERICASAPR13

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

Composición:

Cada vial de 10 mg contiene Colistimetato de Sodio 1,000.000UI (60 mg).

Cada vial de 10 mg contiene Colistimetato de Sodio 2,000.000UI (180 mg).

Forma farmacéutica: Polvo para solución para infusión

Indicaciones: Colistimetato de sodio está indicado en el tratamiento de las siguientes infecciones donde una prueba de sensibilidad sugiere que son causadas por bacterias sensibles:

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- Administración intravenosa para el tratamiento de algunas infecciones serias causadas por bacterias Gram negativas incluyendo aquellas del tracto respiratorio bajo y el tracto urinario, cuando los agentes antibacterianos sistémicos más comúnmente usados pueden estar contraindicados o pueden ser ineficaces debido a resistencia bacteriana.
- Tratamiento coadyuvante por inhalación en pacientes con fibrosis quística que tengan infección pulmonar por *Pseudomona auruginosa*.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al Colistimetato de Sodio (Colistin) o a la Polimixina B. Pacientes con Miastenia Gravis.

Precauciones: Usar con extrema precaución en pacientes con porfiria. Puede ocurrir nefrotoxicidad o neurotoxicidad si la dosis parenteral recomendada es excedida.

Advertencias: Use con precaución en disfunción renal. Es aconsejable monitorear la función renal antes y durante el tratamiento.

Las concentraciones séricas de colistimetato de sodio deben ser monitoreadas.

La inhalación de antibióticos puede producir broncoespasmo. Puede ser prevenido con el uso de un beta-agonista. Si aparece otra molestia el tratamiento debe ser suspendido.

Dosificación y Grupo Etario: Niños y Adultos (incluyendo ancianos)

Hasta 60 kg de peso corporal

50.000 UI / kg/ día a un máximo de 75.000 UI / Kg / día. El total de la dosis diaria debe ser dividida en 3 dosis y administradas con intervalos de 8 horas.

Más de 60 kg de peso corporal

1-2 millones de UI tres veces al día. La dosis máxima diaria es 6 millones de UI en 24 horas.

Por problemas en la distribución, los pacientes con Fibrosis Quística pueden requerir altas dosis para mantener niveles séricos terapéuticos.

Vía de Administración: Intravenosa.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Interacciones: El uso concomitante de colistimetato de sodio con otros medicamentos con potencial neurotóxico y/o nefrotóxico debe ser evitado. Esto incluye los antibióticos aminoglicósidos como la gentamicina, amikacin, netilmicina y trobamicina. Puede haber un riesgo aumentado de nefrotoxicidad si se administra concomitantemente con antibióticos cefalosporínicos. Medicamentos para el bloqueo neuromuscular y el éter deben ser utilizados con extremo cuidado en pacientes que reciben colistimetato de sodio.

Efectos Adversos: Las probabilidades de eventos adversos pueden ser relacionadas con la edad, la función renal y las condiciones del paciente.

En pacientes con Fibrosis Quística los eventos neurológicos han sido reportados hasta en el 27% de los pacientes. Estos son generalmente leves y se resuelven durante o poco después del tratamiento.

La neurotoxicidad ha sido asociada a sobredosis, falla para reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal y uso concomitante con bloqueadores neuromusculares o de otros medicamentos con efectos neurológicos similares. Reducir la dosis puede aliviar los síntomas. Los síntomas pueden incluir apnea, disturbios sensoriales transitorios (parestesia facial y vértigo) y raramente inestabilidad vasomotora, dificultad para hablar, trastornos visuales, confusión o psicosis.

Eventos adversos sobre la función renal han sido reportados, generalmente cuando se usa una dosis más alta que la recomendada en pacientes con función renal normal o si falla la reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia renal o durante el uso concomitante con otras drogas nefrotóxicas. Los efectos generalmente son reversibles cuando se discontinúa el tratamiento.

En pacientes tratados con Fibrosis Quística, con las dosis recomendadas, la nefrotoxicidad es rara (menor al 1%). En los pacientes que no sufren Fibrosis Quística hospitalizados y enfermos, se han reportado signos de nefrotoxicidad en aproximadamente el 20% de ellos.

Las reacciones de hipersensibilidad reportadas incluyen rash y fiebre. Si estas ocurren durante el tratamiento, debe suspenderse el mismo. Puede ocurrir irritación local en el sitio de la inyección.

Condición de Venta: Bajo fórmula médica.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Código ATC: J01X B01.

Norma Farmacológica: 4.1.1.1.N10

Así mismo, la Sala recomienda aprobar la Información para Prescribir e inserto AMERICASAPR13, para el producto de la referencia.

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

Se informa al interesado que el principio activo polimixina B 500.000 UI Polvo liofilizado para reconstituir a suspensión inyectable ya se encuentra incluido en el Listado de Medicamentos Vitales no Disponibles.

3.2. ESTUDIOS FARMACOCINÉTICOS

3.2.1. ALIDONA®

Expediente : 20051135
Radicado : 2012086297 / 2013016042
Fecha : 2013/02/15
Interesado : Novamed S.A.
Fabricante : C.I. Farmacápsulas S.A.

Composición: Cada cápsula contiene 100 mg fenitoína sódica.

Forma farmacéutica: Cápsulas.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al auto No. 2012009077 generado por el concepto emitido en el Acta No. 54 de 2012, numeral 3.2.10, con el fin de que prorrogue el término de (6) seis meses para dar respuesta al requerimiento.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora informa al interesado que conforme con los requisitos del artículo 17 del

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo se establece:

“Cuando en el curso de una actuación administrativa la autoridad advierta que el peticionario debe realizar una gestión de trámite a su cargo, necesaria para adoptar una decisión de fondo, lo requerirá por una sola vez para que la efectúe en el término de un (1) mes, lapso durante el cual se suspenderá el término para decidir.

Se entenderá que el peticionario ha desistido de su solicitud o de la actuación cuando no satisfaga el requerimiento, salvo que antes de vencer el plazo concedido solicite prórroga hasta por un término igual.

Vencidos los términos establecidos en este artículo, la autoridad decretará el desistimiento y el archivo del expediente, mediante acto administrativo motivado, que se notificará personalmente, contra el cual únicamente procede recurso de reposición, sin perjuicio de que la respectiva solicitud pueda ser nuevamente presentada con el lleno de los requisitos legales.”

Por lo anterior no es posible otorgar una prórroga superior a lo establecido por la norma.

3.2.2. DILTIASYN CÁPSULAS LP 200 mg. DILTIASYN CÁPSULAS LP 300 mg.

Expediente : 20059803
Radicado : 2013025722
Fecha : 2013/03/11
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.
Fabricante : Ethypharm.

Composición:

Cada cápsula de liberación prolongada contiene 200 mg de diltiazem.
Cada cápsula de liberación prolongada contiene 300 mg de diltiazem.

Forma farmacéutica: Cápsulas de liberación prolongada.

Indicaciones: Cardiopatía isquémica, hipertensión arterial leve y moderada.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Contraindicaciones: Síndrome del seno enfermo, excepto en presencia de marcapasos ventricular funcional

- Bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer excepto en presencia de marcapasos ventricular funcional.
- Bradicardia severa (menor de 40 latidos por minuto).
- Insuficiencia ventricular izquierda con congestión pulmonar.
- Hipersensibilidad a diltiazem o a los excipientes.
- Uso concomitante con dantroleno en infusión

Precauciones: Las concentraciones plasmáticas de diltiazem pueden aumentar en el adulto mayor y en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Deben observarse estrictamente las contraindicaciones y precauciones y desde el inicio del tratamiento debe adelantarse una estrecha vigilancia, en particular, de la frecuencia cardíaca.

Los agentes bloqueadores de canales de calcio, como diltiazem, pueden estar asociados a cambios de ánimo, incluyendo depresión.

Al igual que otros agentes calcioantagonistas, diltiazem posee un efecto inhibitorio sobre la motilidad intestinal, debido a esto se debe usar con precaución en pacientes con riesgo de desarrollar obstrucción intestinal. Los residuos de las tabletas de liberación prolongada de diltiasyn pueden pasar a las heces de los pacientes, sin embargo este hallazgo no tiene relevancia clínica.

Un monitoreo cuidadoso en los pacientes con diabetes mellitus latente o manifiesta es necesario debido a un posible aumento en la glucosa sanguínea.

Advertencias: Es necesaria una estrecha vigilancia en pacientes con función ventricular izquierda disminuida, con bradicardia (por riesgo de exacerbación) o con bloqueo auriculoventricular de primer grado detectado por electrocardiograma (por riesgo de exacerbación y, rara vez, de bloqueo completo).

En caso de anestesia general, el anestesiólogo debe estar informado de que el paciente se encuentra tomando diltiazem. Los bloqueadores del canal de calcio podrían reforzar la depresión de la contractilidad cardíaca, de la conductividad y de la automaticidad, lo mismo que la dilatación vascular, asociadas con los anestésicos.

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



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Dosificación y Grupo Etario: Las dosis se deben ajustar a las necesidades de cada paciente.

En hipertensión:

Monoterapia: las dosis de inicio son 180 – 240 mg diarios, aunque algunos pacientes podrían responder con dosis menores. El efecto antihipertensivo máximo se observa generalmente a los 14 días de la terapia crónica y asimismo los ajustes de dosis deben corresponder con estos tiempos. El rango de dosis usualmente estudiada en los estudios clínicos fue de 250 mg a 360 mg diarios.

Puede ser necesario ajustar la dosis de diltiazem con otro antihipertensivo cuando se usan en combinación

En angina:

Se puede empezar 30 mg 4 veces en el día antes de las comidas, aumentado a 240 mg (3 a 4 dosis iguales) en uno o dos intervalos. Una dosis de 360 mg diarios en 3 a 4 dosis iguales puede intentarse bajo una supervisión cuidadosa.

Poblaciones Especiales:

Niños: La seguridad y efectividad en niños no ha sido establecida. Por lo tanto, el diltiazem no está recomendado en niños.

Adultos Mayores

Insuficiencia hepática: Diltiazem debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal: Diltiazem debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal.

Vía de Administración: Oral.

Interacciones: Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción

Combinaciones contraindicadas

Dantroleno (infusión): en animales se observa con regularidad fibrilación ventricular letal cuando se administran concomitantemente verapamilo y dantroleno por vía intravenosa. La combinación de un antagonista del calcio y dantroleno es, por tanto, potencialmente peligrosa.

Combinaciones que requieren cautela

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Litio: riesgo de aumento de la neurotoxicidad inducida por litio.

Derivados De Nitratos: aumento de los efectos hipotensivos y desvanecimientos (efectos vasodilatadores aditivos). En todos los pacientes tratados con antagonistas del calcio, el uso de derivados nitrados debe emprenderse sólo en dosis ascendentes gradualmente.

Teofilina: aumento de los niveles circulantes de teofilina.

Alfa-Antagonistas: aumento de los efectos antihipertensivos.

El tratamiento concomitante con alfa-antagonistas puede provocar hipotensión, o agravarla. La combinación de diltiazem con un alfa-antagonista debería considerarse sólo bajo estricta vigilancia de la presión arterial.

Amiodarona, Digoxina (Digitálico): aumento del riesgo de bradicardia.

Se requiere cautela cuando estos compuestos se combinan con diltiazem, en particular en pacientes ancianos y cuando se emplean dosis elevadas.

Beta-Bloqueadores: posibilidad de trastornos del ritmo (marcada bradicardia, paro sinusal), trastornos de la conducción sinoauricular y auriculoventricular e insuficiencia cardíaca (efecto sinérgico).

Tal combinación debe usarse solamente bajo estrecha vigilancia clínica y ECG, en particular al comienzo del tratamiento.

Otros Compuestos Antiarrítmicos:

Puesto que diltiazem posee propiedades antiarrítmicas, no se recomienda su uso concomitante con otros compuestos antiarrítmicos debido al riesgo de aumento de efectos cardíacos adversos causados por la acción aditiva. Esta combinación debería usarse solamente bajo estrecha vigilancia clínica y ECG.

Carbamazepina: aumento de los niveles de carbamazepina circulante.

Se recomienda determinar las concentraciones de carbamazepina plasmática y, si es necesario, debe ajustarse la dosis de carbamazepina.

Rifampicina: riesgo de disminución de los niveles plasmáticos de diltiazem, luego de iniciar terapia con rifampicina.

Compuestos ANTI-H2 (cimetidina, ranitidina): aumento de las concentraciones plasmáticas de diltiazem.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Los pacientes que se encuentran recibiendo tratamiento con diltiazem deben vigilarse cuidadosamente cuando inician o suspenden terapia con compuestos anti-H2. Podría ser necesario ajustar la dosis diaria de diltiazem.

Ciclosporina: aumento de los niveles de ciclosporina circulante.

Se recomienda reducir la dosis de ciclosporina, vigilar la función renal y determinar los niveles de ciclosporina circulante. La dosis debe ajustarse durante la terapia combinada y después de su discontinuación.

El paciente debe vigilarse cuidadosamente cuando se inicia o discontinúa tratamiento con rifampicina.

Información general que debe tomarse en cuenta:

Debido al potencial de efectos aditivos, se debe tener precaución y hacer una titulación cuidadosa en pacientes que reciben diltiazem concomitantemente con otros agentes que se conoce afectan la contractilidad o la conducción cardíaca.

Diltiazem es metabolizado por la enzima CYP3A4. Se ha documentado un incremento moderado (menor de dos veces del valor normal) de los niveles de Diltiazem en casos de co-administración con un inhibidor más potente de la enzima CYP3A4. Diltiazem es a su vez un inhibidor de la isoforma de CYP3A4. La co-administración con otros sustratos de CYP3A4 puede resultar en un incremento en la concentración plasmática del medicamento coadministrado. La co-administración de Diltiazem con inductores de la enzima CYP3A4 puede resultar en disminuciones de la concentración plasmática de Diltiazem.

Benzodiacepinas (Midazolam, trazolam): Diltiazem aumenta significativamente la concentración plasmática de midazolam y trazolam y prolonga su vida media. Se debe tener precaución especial cuando se prescriben benzodiacepinas de corta acción metabolizadas por la vía de CYP3A4 en pacientes que usan diltiazem

Corticosteroides (metilprednisolona): inhibición del metabolismo de la metilprednisolona (CYP3A4) e inhibición de la glicoproteína-P. El paciente debe ser metitorizado cuando inicia tratamiento con metilprednisolona. Un ajuste en la dosis de metilprednisolona puede ser necesario.

Estatinas: Diltiazem es un inhibidor de CYP3A4 y a mostrado aumentar el área bajo la curva de algunas estatinas. El riesgo de miopatías y rabdomiolisis debido a las estatinas metabolizadas por CYP3A4 puede aumentarse con el uso concomitante de diltiazem. Cuando sea posible se debe usar una estatina

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



no metabolizada por CYP3A4 junto con diltiazem, de lo contrario se requiere un monitoreo estricto por signos y síntomas de una posible toxicidad por estatinas.

Combinaciones que se deben tomar en cuenta

La administración oral de diltiazem puede incrementar la concentración plasmática de medicamentos que se metabolizan en forma exclusiva mediante la CYP 3A4. La terapia concomitante de diltiazem y tales compuestos podría aumentar el riesgo de reacciones adversas.

Efectos Adversos:

Reacciones Adversas:

Se utiliza la siguiente frecuencia de presentación CIOMS cuando es aplicable: muy frecuente: $\geq 10\%$; frecuente ≥ 1 y $< 10\%$; infrecuente ≥ 0.1 y $< 1\%$; raro ≥ 0.01 y $< 0.1\%$; muy raro $< 0.01\%$; no conocido (no puede estimarse con la información disponible).

En el mismo grupo de frecuencia, los eventos adversos son presentados en orden descendente de acuerdo a su seriedad

Sistema nervioso y trastornos psiquiátricos

Frecuente: cefalea, mareos

Infrecuentes: nerviosismo, insomnio

Trastornos cardíacos:

Frecuentes: Bloqueo auriculoventricular, palpitaciones

Infrecuentes: bradicardia

El bloqueo auriculoventricular puede ser de primer, segundo o tercer grado; y el bloqueo de ramas también puede ocurrir.

Trastornos generales

Muy frecuentes: edema de miembros inferiores

Frecuente: malestar general

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: estreñimiento, dispepsia, dolor gástrico, náuseas

Infrecuentes: vómito, diarrea

Raros: boca seca

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:

Frecuentes: eritema

Raros: urticaria

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700

Bogotá - Colombia

www.invima.gov.co



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Trastornos vasculares:

Frecuentes: enrojecimiento

Infrecuentes: hipotensión ortostática

Trastornos hepáticos y biliares:

Infrecuentes: elevación de las enzimas hepáticas (AST, ALT, LDH, ALP)

Experiencia Post Comercialización

Las reacciones adversas reportadas durante la experiencia post comercialización de son derivados de reportes espontáneos y por lo tanto, la frecuencia de estas reacciones adversas no es conocida

Desordenes en la sangre y en sistema linfático

Trombocitopenia

Trastornos psiquiátricos y del sistema nervioso

Cambios en el estado de ánimo (incluyendo depresión), síndrome extrapiramidal

Trastornos cardiacos

Bloqueo sinoauricular, falla cardiaca congestiva

Trastornos gastrointestinales

Hiperplasia gingival

Trastornos metabólicos y nutricionales

Hiperglicemia

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Fotosensibilidad (incluyendo queratosis liquenoide en áreas de la piel expuestas al sol), edema angioneurótico, eritema multiforme (incluyendo síndrome de Steven-Johnson y necrosis epidérmica tóxica), sudoración, dermatitis exfoliativa, exantema pustuloso generalizado agudo, ocasionalmente eritema descamativo con o sin fiebre

Trastornos vasculares

Vasculitis (incluyendo vasculitis leucocitoclástica)

Trastornos hepatobiliares

Hepatitis

Trastornos de la mama y del sistema reproductivo

Ginecomastia.

Condición de Venta: Venta bajo Fórmula Médica.

Código ATC: C08DB01.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



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

- Reformulación de los productos Dyltiasyn cápsulas de 200 mg y 300 mg.
- Evaluación comparativa de los perfiles de disolución de Dyltiasyn cápsulas de 120 mg Vs. 200 mg y 120 mg Vs. 300 mg, tendiente a la aprobación de reformulación del producto con microgránulos de Diltiazem de fuente Etypharm Francia.

Nueva Formulación: Será totalmente proporcional a la formula de Dyltiasyn 120 mg cápsulas de liberación prolongada, siendo así la composición por cápsula en cada caso.

Producto: Dyltiasyn 120 mg cápsulas de liberación Prolongada

Ingrediente: Diltiazem retard microgránulos.

Cantidad por cápsula: 172.69 (equivalente a 120 mg de Diltiazem clorhidrato)

Producto: Dyltiasyn 200 mg cápsulas de liberación Prolongada

Ingrediente: Diltiazem retard microgránulos.

Cantidad por cápsula: 287.81 (equivalente a 200 mg de Diltiazem clorhidrato)

Producto: Dyltiasyn 300 mg cápsulas de liberación Prolongada

Ingrediente: Diltiazem retard microgránulos.

Cantidad por cápsula: 431.72 (equivalente a 300 mg de Diltiazem clorhidrato)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe presentar estudios a diferentes pH y justificar por que los estudios “*in vivo*” se realizaron con la menor concentración.

3.2.3. DICLOFENACO DIETILAMONIO SPRAY

Expediente : 20059777

Radicado : 2013025336

Fecha : 2013/03/11

Interesado : Laboratorios Rety de Colombia S.A. – Retycol S.A.

Fabricante : Laboratorios Rety de Colombia S.A.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Composición: Cada 100 mL de solución contienen: diclofenaco dietilamonio 0.9547 g (1.16 % p/p) (Equivalente a Diclofenaco Potásico 1.00 % p/p)

Forma farmacéutica: Solución tópica en aerosol

Indicaciones: Alivio de la inflamación, dolor y edema en caso de inflamaciones de origen traumático de los tendones, ligamentos, músculos y articulaciones.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes.
- Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico.
- Reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o AINEs Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica.
- Disfunción hepática severa.

Precauciones: Sólo para uso externo. No ingerir. No se aplique en los ojos, mucosas, ni en la piel irritada o heridas abiertas. No se deje al alcance de los niños. Si usted está tomando algún medicamento o está embarazada o dando de mamar consulte a su médico antes de usar este medicamento.

Advertencias: No es útil para el manejo del episodio agudo del asma

- Tercer trimestre de embarazo y lactancia.
- Insuficiencia renal grave. (Depuración de creatinina <30 mL/min)
- Insuficiencia hepática moderada.
- Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas.
- El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

En el caso del ácido acetil salicílico (ASA) debe evitarse su uso en niños con enfermedades virales agudas.

Dosificación y Grupo Etario: N/A.

Vía de Administración: Tópica.

Interacciones: N/A.

Efectos Adversos: N/A.

Condición de Venta: Venta sin fórmula facultativa.

Código ATC: M02AA15.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios Farmacocinéticos (Evidencia Técnico-Científica de penetrabilidad dérmica-concentración y acción a nivel local) para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido en el Acta No. 26 de 2013, numeral 3.11.6., en el sentido de recomendar aprobar los estudios farmacocinéticos para el producto de la referencia.

**3.2.4. ESCITALOPRAM TABLETA RECUBIERTA 10 mg
ESCITALOPRAM TABLETA RECUBIERTA 20 mg**

Expediente : 20060039
Radicado : 2013027989 / 2013037811
Fecha : 2013/03/18
Interesado : Humax Pharmaceutical S.A.
Fabricante : Jubilant Life Sciences Limited.

Composición:

Cada tableta contiene 10 mg de Escitalopram.
Cada tableta contiene 20 mg de Escitalopram.

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta.

Indicaciones:

Antidepresivo.
Trastornos del pánico con o sin agorafobia.
Ansiedad social (fobia social).
Trastornos de ansiedad generalizada.
Trastornos obsesivo/compulsivo.

Contraindicaciones: Embarazo, lactancia y menores de 18 años. Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. Tratamiento concomitante con inhibidores de la MAO (IMAO). Ansiedad paradójica. El tratamiento debe ser interrumpido en pacientes que desarrollen convulsiones. Se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de manía / hipomanía. Puede

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



alterar el control glucémico en pacientes con diabetes. Puede aumentar el riesgo de suicidio durante la primera semana de tratamiento. La administración concomitante con remedios herbales que contengan *Hypericum perforatum* puede aumentar la incidencia de reacciones adversas. La dosis debe reducirse gradualmente durante un periodo de una o dos semanas para evitar posibles reacciones de supresión.

Precauciones y Advertencias: Las siguientes precauciones y advertencias aplican para los fármacos Inhibidores selectivos de la receptación de serotonina.

Uso en niños y adolescente menores de 18 años de edad.

Escitalopram no puede ser usado en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años.

Comportamientos relacionados con el suicidio (intentos de suicidio y pensamientos suicidas) y hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento de confrontación e irritación) fueron observados con más frecuencia en ensayos a clínicos con niños y adolescentes tratados con antidepresivos frente a aquellos tratados con placebo. Si, sobre la base de las pruebas médicas, la decisión de tratar se adoptase no obstante, el paciente debe ser cuidadosamente vigilado y monitorizado para detectar la aparición de síntomas de suicidio.

Ansiedad Paradójica

Algunos pacientes con trastornos del pánico pueden incrementar los síntomas de ansiedad al empezar el tratamiento con antidepresivos. Esta reacción paradójica normalmente desaparece en dos semanas durante el tratamiento continuado. Una dosis baja de partida se aconseja para reducir la probabilidad de un efecto paradójico.

Convulsiones

Escitalopram debe interrumpirse si un paciente desarrolla convulsiones por primera vez, o si hay un aumento en la frecuencia de las convulsiones (en pacientes con un diagnóstico previo de epilepsia). Los ISRS se debe evitar en pacientes con epilepsia inestable y los pacientes con epilepsia controlada deben ser monitorizados estrechamente.

Manía

Los ISRS se deben utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de manía / hipomanía. ISRS se deben interrumpir en cualquier paciente que esté iniciando una fase maniaca.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Diabetes

En pacientes con diabetes, el tratamiento con un ISRS puede alterar el control glucémico (hipoglucemia o hiperglucemia). La insulina y la dosis orales de medicamentos hipoglucemiantes pueden necesitar un ajuste.

Suicidio / pensamientos suicidas o empeoramiento clínico

La depresión se asocia con un mayor riesgo de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que la remisión sea significativa. Ya que la mejoría puede no producirse durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser estrechamente monitorizados hasta que se produzca dicha mejoría. Según la experiencia clínica, el riesgo de suicidio puede aumentar en las etapas iniciales de la recuperación.

Otras condiciones psiquiátricas para las que se prescribe escitalopram también pueden estar asociadas con un mayor riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio. Además, estas enfermedades pueden ser comórbidas con un trastorno depresivo mayor. Las mismas precauciones se deben de tener cuando se traten pacientes con trastorno depresivo mayor, y/o con otros trastornos psiquiátricos.

Los pacientes con antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio o aquellos que presentan un grado significativo de ideación suicida antes del comienzo del tratamiento, se sabe que están en mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, y deben recibir una monitorización cuidadosa durante el tratamiento.

Un meta-análisis de ensayos controlados con placebos de fármacos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró un aumento del riesgo de comportamiento suicida con antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años de edad. La supervisión de los pacientes y, en particular aquellos con alto riesgo de suicidio debe acompañar a la terapia farmacológica especialmente al inicio del tratamiento y tras los cambios de dosis.

Los pacientes (y cuidadores de los pacientes) deben estar alerta para evidenciar cualquier empeoramiento clínico, comportamiento o pensamientos suicidas y cambios inusuales en el comportamiento y buscar consejo médico inmediatamente si se presentan estos síntomas.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Acatisia / inquietud psicomotora

El uso de ISRS / IRSN se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente desagradable o preocupante, y necesidad de movimiento, a menudo acompañada por la incapacidad para permanecer sentado o estar quieto. Esto es más probable que se produzca dentro de las primeras semanas de tratamiento. En los pacientes que desarrollan estos síntomas, el aumento de la dosis puede ser perjudicial.

Hiponatremia

Hiponatremia, probablemente debida a una secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH), se ha reportado raramente con el uso de ISRS y generalmente se resuelve con la interrupción de la terapia. Se debe tener precaución en pacientes con riesgo, como los ancianos o los pacientes con cirrosis, o si se usa en combinación con otros medicamentos que pueden causar hiponatremia.

Hemorragia

Se han comunicado casos de hemorragia cutánea, anormalidades como equimosis y púrpura con ISRS. Se recomienda precaución en pacientes que tomaban ISRS particularmente en uso concomitante con anticoagulantes orales, con medicamentos que se sabe que afectan la función plaquetaria (p.ej. antipsicóticos atípicos y fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos, ácido acetilsalicílico y antiinflamatorios no esteroideos-inflamatorios medicamentos (antiinflamatorios no esteroideos), ticlopidina y dipiridamol) y en pacientes con diátesis hemorrágica conocida.

TEC (terapia electroconvulsiva)

Hay poca experiencia clínica sobre la administración concomitante de ISRS y TEC, por ello se recomienda precaución.

Síndrome serotoninérgico

Se recomienda precaución si escitalopram se usa concomitantemente con medicamentos que tengan efectos serotoninérgicos tales como sumatriptán u otros triptanes, tramadol y triptófano.

En casos raros, el síndrome de la serotonina ha sido reportado en pacientes con el uso concomitante de ISRS con medicamentos serotoninérgicos. Una combinación de síntomas tales como agitación, temblor, mioclonía e hipertermia pueden indicar el desarrollo de esta condición. Si esto ocurre, el tratamiento con el ISRS y el medicamento serotoninérgico debe interrumpirse inmediatamente e iniciarse el tratamiento sintomático.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Hierba de San Juan

El uso concomitante de ISRS y remedios herbales que contengan hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) puede resultar en un aumento de la incidencia de reacciones adversas.

Síntomas de retirada al interrumpir el tratamiento

Síntomas de retirada al interrumpir el tratamiento son frecuentes, particularmente si se interrumpe de forma abrupta. Se ha observado en ensayos clínicos, los acontecimientos adversos al interrumpir el tratamiento abruptamente en aproximadamente el 25% de los pacientes tratados con escitalopram y el 15% de los pacientes que tomaron placebo.

El riesgo de síntomas de retirada puede depender de varios factores, incluyendo la duración y dosis del tratamiento y la tasa de reducción de la dosis. Mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia y sensación de calambres), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas y / o vómitos, temblor, confusión, sudoración, diarrea, dolor de cabeza, palpitaciones, inestabilidad emocional, irritabilidad, y alteraciones visuales son las reacciones más comúnmente notificadas. Generalmente estos síntomas son de leves a moderados, sin embargo, en algunos pacientes pueden ser graves.

Por lo general estos síntomas ocurren dentro de los primeros días de la interrupción del tratamiento, pero se han dado casos muy raros de tales síntomas en pacientes que intencionalmente olvidaron tomar una dosis.

Generalmente estos síntomas son autolimitados y se resuelven en 2 semanas, aunque en algunos individuos pueden prolongarse (2-3 meses o más). Se aconseja por lo tanto que el escitalopram se disminuya gradualmente cuando se interrumpe el tratamiento durante un período de varias semanas o meses, de acuerdo a las necesidades del paciente.

Enfermedad cardíaca coronaria

Debido a la limitada experiencia clínica, se recomienda precaución en pacientes con enfermedad coronaria.

Dosificación y Grupo Etario: No se ha demostrado la seguridad a dosis superiores de 20 mg/día.

Escitalopram es administrada en una sola dosis diaria y puede ser tomada con o sin alimentos.

Antidepresivo.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Usualmente la dosis es de 10mg diarios únicamente. Dependiendo de la respuesta individual del paciente; la dosis puede incrementarse hasta un máximo de 20mg diarios.

Son necesarias 2-4 semanas de tratamiento para obtener una respuesta antidepresiva. Después de que los síntomas se resuelvan; el tratamiento debe de continuar por al menos 6 meses; hasta remisión total del paciente.

Trastorno de pánico con o sin agorafobia.

Una dosis inicial de 5mg es recomendada para la primera semana; antes de iniciar un incremento de dosis hasta 10mg diarios. La dosis puede ser incrementada hasta un máximo de 20mg/día; dependiendo de la respuesta individual de cada paciente. La eficacia máxima se alcanza después de aproximadamente 3 meses de tratamiento continuo.

El tratamiento dura por varios meses.

Trastorno de ansiedad social / fobia social

Usualmente la dosis es de 10mg/día. Siendo necesario 2-4 semanas de tratamiento para obtener alivio a los síntomas. La dosis puede ser susceptible dependiendo de la respuesta individual; esta puede ser disminuida hasta 5mg o incrementada hasta conseguir una dosis máxima de 20mg diarios.

Trastorno de ansiedad social es una enfermedad con un curso crónico y el tratamiento durante 12 semanas se recomienda para consolidar la respuesta.

El tratamiento a largo plazo se ha estudiado durante 6 meses y se puede considerar de forma individual para prevenir la recaída, los beneficios del tratamiento deben reevaluarse a intervalos regulares.

Trastorno de ansiedad social es una terminología diagnóstica bien definida de un trastorno específico, que no debe confundirse con la timidez excesiva. Tratamiento farmacológico sólo está indicado si el trastorno interfiere significativamente con las actividades profesionales y sociales.

En lugar de este tratamiento en comparación con la terapia cognitivo-conductual no ha sido evaluado. La farmacoterapia es parte de una estrategia terapéutica global.

Trastorno de ansiedad generalizada

Se inicia el tratamiento con 10mg diarios. Dependiendo de la respuesta individual la dosis se puede incrementar a un máximo de 20mg diarios.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Se ha estudiado tratamientos a largo plazo durante al menos 6 meses en los pacientes que recibieron 20 mg diarios. Los beneficios del tratamiento y la dosis debe ser reevaluado a intervalos regulares.

Trastorno Obsesivo/compulsivo

La dosis inicial es de 10mg diarios únicamente. Dependiendo de la respuesta individual del paciente la dosis puede ser incrementada hasta un máximo de 20mg diarios.

Como el TOC es una enfermedad crónica, los pacientes deben ser tratados durante un periodo suficiente para asegurarse de que están libres de síntomas. Los beneficios del tratamiento y la dosis debe ser reevaluado a intervalos regulares.

Pacientes ancianos >65años de edad

El tratamiento inicial se debe realizar con la mitad de la dosis recomendada y utilizar una menor dosis máxima.

La eficacia para Escitalopram en los desordenes de ansiedad social no ha sido estudiada para ancianos.

Niños y adolescente << 18años

Escitalopram no puede ser usado en tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años.

Insuficiencia Renal

El ajuste de dosis no es necesario en pacientes con una insuficiencia renal leve a moderada. Se debe tener precaución al administrar en pacientes con insuficiencia renal crónica (CLCR menor de 30ml/min).

Insuficiencia Hepática

Una dosis inicial de 5mg para las primeras 2 semanas del tratamiento es recomendada en pacientes con una insuficiencia hepática de moderada a leve. Dependiendo de la respuesta individual; la dosis puede ser incrementada a 10mg diarios. Se debe tener precaución y una valoración especial para los pacientes con insuficiencia hepática severa.

Metabolizadores lentos de CYP2C19

Para paciente con conocimiento de ser metabolizadores lentos con respecto a CYP2C19; se recomienda iniciar con una dosis de 5mg diarios durante las dos primeras semanas. Dependiendo de la respuesta individual del paciente se puede incrementar a una dosis de 10mg diarios.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Síntomas de retirada.

La interrupción brusca del tratamiento debe ser evitada. Cuando se interrumpe el tratamiento con escitalopram, la dosis debe ser reducida gradualmente durante un período de al menos una a dos semanas con el fin de reducir el riesgo de síntomas de retirada. Si se producen síntomas intolerables tras una disminución de la dosis o la interrupción del tratamiento, debe restablecer la dosis prescrita previamente. Posteriormente, el médico puede continuar disminuyendo la dosis, pero a una velocidad más gradual.

Vía de Administración: Oral.

Interacciones: Influencia de otros medicamentos en la farmacocinética del escitalopram

El metabolismo de escitalopram está mediado principalmente por la CYP2C19. CYP3A4 y CYP2D6 también pueden contribuir al metabolismo, aunque en menor medida. El metabolismo del metabolito principal S-DCT (escitalopram desmetilado) parece ser parcialmente catalizado por CYP2D6.

La administración conjunta de escitalopram con omeprazol 30 mg una vez al día (un inhibidor de CYP2C19) dio lugar un moderado aumento de las concentraciones de escitalopram (aproximadamente 50%). La administración conjunta de escitalopram con cimetidina 400 mg dos veces al día (moderada potencia enzima-inhibidor) resultó en un incremento moderado en las concentraciones plasmáticas de escitalopram (aproximadamente 70%). Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se utiliza concomitantemente con inhibidores de la CYP2C19 (ej. omeprazol, esomeprazol, fluvoxamina, lansoprazol, ticlopidina o cimetidina). Una reducción en la dosis de escitalopram puede ser necesario basado en la monitorización de los efectos secundarios durante el tratamiento concomitante.

Efecto del Escitalopram sobre la farmacocinética de otros medicamentos

Escitalopram es un inhibidor de la enzima CYP2D6. Se recomienda precaución cuando escitalopram se administre conjuntamente con medicamentos que son metabolizados principalmente por esta enzima, y que tienen un índice terapéutico estrecho, p.ej. flecainida, propafenona y metoprolol (cuando se utiliza en insuficiencia cardíaca), o algunos medicamentos que actúan SNC que son metabolizados principalmente por la CYP2D6, por ejemplo, antidepresivos como desipramina, clomipramina y nortriptilina o antipsicóticos como risperidona, tioridazina y haloperidol. El ajuste de la dosis puede ser necesario.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



La administración conjunta con desipramina o metoprolol resulto en ambos casos en un doble aumento en las concentraciones plasmáticas de estos dos sustratos de CYP2D6.

Los estudios in vitro han demostrado que escitalopram también puede causar inhibición débil de la CYP2C19. Se recomienda precaución con el uso concomitante de medicamentos que se metabolizan por el CYP2C19.

Efectos Adversos: Las reacciones adversas son más frecuentes durante la primera o segunda semana del tratamiento y habitualmente disminuyen en intensidad y frecuencia con el tratamiento continuado.

Las reacciones adversas conocidas de los ISRSs y también comunicadas para escitalopram en estudios clínicos controlados con placebo o como reacciones espontáneas postcomercialización se enumeran más abajo por sistemas orgánicos y frecuencia.

Las frecuencias se han obtenido de estudios clínicos; no son controladas con placebo. Las frecuencias se definen como: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$, $\leq 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$, $\leq 1/1.000$), muy rara ($\leq 1/10.000$) o desconocida (no puede estimarse a partir de datos disponibles).

Sistema	Frecuencia	Efecto Indeseable
Trastornos de la sangre y sistema linfático	No conocida	Trombocitopenia
Trastornos del sistema Inmune	Raro	Reacción Anafiláctica
Trastornos Endocrinos	No conocido	Inapropiada secreción de ADH
Trastornos del metabolismo y nutrición	Común	Disminución del apetito; Incremento del apetito; incremento de peso
	Poco común	Disminución de peso
Trastornos siquiátricos	Común	Sueños anormales; ansiedad, inquietud.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



		Mujer/Hombre: Disminución del libido.
	Poco común	Bruxismo; agitación, nerviosismo, ataques de pánico, estado de confusión
	Raro	Agresión; despersonalización; alucinación.
	No conocido	Manía; Ideas de suicidios; Comportamiento suicida
Trastornos del sistema nervioso	Común	Insomnio; somnolencia; mareo; parestesias; tremor.
	Poco común	Desordenes del sueño; síncope; trastornos del sabor.
	Raro	Síndrome serotoninérgico
	No conocido	Convulsión; discinesia, Sicomotor inquietud/acatisia,
Trastornos de los ojos	Poco común	Midriasis; trastornos en la visión
Trastornos del oído y el laberinto	Poco común	Tinnitus
Trastornos cardiacos	Poco común	Taquicardia
	Raro	Bradicardia
	No conocido	Electrocardiograma QT prolongado.
Trastornos Vasculares	No conocido	Hipotensión Ortostatica

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Trastornos respiratorios, torácicos, y medistenal	Común	Sinusitis, Bostezos
	Poco común	Epistaxis
Trastornos Gástricos	Muy común	Nauseas
	Común	Diarrea, constipación; vomito y sequedad bucal
	Poco común	Hemorragias gastrointestinales (incluyendo hemorragia rectal)
Trastornos Hepatobiliares	No conocido	Hepatitis; Pruebas de función del hígado anormales.
Trastornos de piel y tejido subcutáneo	Común	Aumento de transpiración
	Poco Común	Urticaria; alopecia; rash, prurito.
	No conocido	Equimosis; angioedemas
Trastornos del sistema musculoesqueletico y tejido conectivo	Común	Artralgia, mialgia
Trastornos Renales	No conocidos	Retención urinaria
Trastornos del sistema reproductivo y mamarios	Común	Hombre: Trastornos en la eyaculación; impotencia.
	Poco común	Mujer: metrorragia; menorragia
	No conocido	Galactorrea Hombre: Priapismo
Trastornos generales y del	Común	Fatiga; pirexia

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



sitio de administración.	Poco Común	edema
--------------------------	------------	-------

Condición de Venta: Con fórmula médica.

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

- Estudios farmacocinéticos.
- Inserto versión v01 Abril 2011.

El interesado presenta alcance con radicado 2013037811 con el fin de corregir los folios 001-036 de la evaluación farmacológica con radicado 2013027989, anexando de nuevo el formato y el inserto.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar el estudio de biodisponibilidad con la concentración de 20 mg como evidencia del proceso de absorción. Sin embargo, para la concentración de 10 mg el interesado debe allegar perfiles de disolución comparativos con la concentración de 20 mg. En cuanto al inserto debe aclarar la aparente contradicción entre la contraindicación para los menores de 18 años y en las precauciones la posibilidad que se use en menores de 18 años.

3.2.5. CAXETA®

Expediente : 20060323
Radicado : 2013031468
Fecha : 2013/03/22
Interesado : Química Fina S.A.
Fabricante : Sun Pharmaceutical Ind. Ltd.

Composición:

Cada tableta contiene capecitabina 500 mg
Cada tableta contiene capecitabina 150 mg.

Forma farmacéutica: Tabletas.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Indicaciones: Cáncer de mama. La biterapia con Capecitabina y docetaxel está indicado en el tratamiento de cáncer de mama localmente avanzado o metastásico. La terapia previa debería haber incluido una antraciclina. Capecitabina está indicado, además como monoterapia en el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico resistente a una pauta antineoplásica con un taxano y una antraciclina, o cuando no está indicado proseguir el tratamiento antraciclínico. Cáncer colorrectal, Capecitabina está indicado como tratamiento adyuvante en el cáncer de colon. Capecitabina está indicado como tratamiento de primera línea en el cáncer colorrectal metastásico. Cáncer gástrico Capecitabina está indicado como tratamiento de primera línea en el cáncer gástrico avanzado.

Contraindicaciones: Historia de reacciones severas e inesperadas a terapia con Fluoropirimidina * hipersensibilidad a Capecitabina o a cualquiera de los excipientes o Fluorouracilo * en pacientes con deficiencia conocida de dihiropirimidina deshidrogenasa (dph) * durante el embarazo y la lactancia * en pacientes con leucopenia, neutropenia o trombocitopenia severas * en pacientes con daño hepático severo * en pacientes con daño renal severo (depuración de creatinina por debajo de 30ml/min) * tratamiento con sorivudina o sus análogos químicamente relacionados tales como brivudina * si existen contraindicaciones a alguno de los agentes en el régimen combinado, no se debe usar dicho agente.

Precauciones y Advertencias: Los eventos adversos limitadores de la dosis incluyeron diarrea, dolor abdominal, náusea, estomatitis y síndrome mano-pie (reacción cutánea en mano-pie, eritrodisestesia palmo-plantar). La mayoría de las reacciones adversas son reversibles y no requieren interrupción permanente del tratamiento, aunque podría requerirse suspender o reducir algunas dosis.

Diarrea. Los pacientes con diarrea severa deben controlarse cuidadosamente y suministrárseles líquidos y reemplazo de electrolitos si se deshidratan. Pueden utilizarse tratamientos estándar antidiarreicos (por ejemplo loperamida). La diarrea grado 2 según NCIC CTC se define como aumento de 4 a 6 evacuaciones/día o evacuaciones nocturnas, la diarrea grado 3 como aumento de 7 a 9 evacuaciones/día o incontinencia y mala absorción. La diarrea grado 4 es un aumento de 10 evacuaciones/día o diarrea marcadamente hemorrágica o la necesidad de soporte parenteral. La reducción de la dosis debe aplicarse según sea necesario.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Deshidratación. La deshidratación puede prevenirse o corregirse al inicio. Los pacientes con anorexia, astenia, náusea, vómito o diarrea pueden deshidratarse rápidamente. Si se presenta deshidratación Grado 2 (o mayor), deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con Capecitabina Tabletas y corregir la deshidratación. No deberá reiniciarse el tratamiento hasta que el paciente se rehidrate y se haya corregido o controlado cualquier causa precipitante. Deberán aplicarse las modificaciones de las dosis, según sea necesario, durante la precipitación del evento adverso.

El síndrome mano-pie (también conocida como reacción cutánea mano-pie o eritrodisestesia palmo-plantar o eritema acral inducido por quimioterapia). El síndrome mano-pie Grado 1 se define como adormecimiento, disestesia/parestesia, hormigueo, inflamación sin dolor o eritema de las manos y/o los pies y/o malestar que no afecta las actividades normales del paciente.

El síndrome mano-pie Grado 2 es eritema e inflamación dolorosa de las manos y/o los pies y/o malestar que afecta las actividades cotidianas del paciente.

El síndrome mano-pie Grado 3 es descamación húmeda, ulceración, ampollas y dolor grave de las manos y/o pies y/o malestar grave que no permiten al paciente trabajar o realizar sus actividades cotidianas. Si se presenta síndrome mano-pie grado 2 o 3, deberá interrumpirse la administración de Capecitabina Tabletas hasta que se resuelva el evento o disminuya la intensidad a Grado 1. Después del síndrome mano-pie Grado 3 las dosis posteriores de Capecitabina Tabletas deberán disminuirse.

Cuando Capecitabina Tabletas y cisplatina se utilizan como politerapia, no se aconseja emplear vitamina B6 (piridoxina) para el tratamiento sintomático o profiláctico secundario del síndrome mano-pie, debido a los informes publicados de que podría disminuirse la eficacia de cisplatina.

Cardiotoxicidad. Se ha asociado cardiotoxicidad con el tratamiento de fluoropirimidina, incluido infarto de miocardio, angina, disritmias, choque cardiogénico, muerte repentina y cambios electrocardiográficos. Estas reacciones adversas pueden ser más comunes en pacientes con antecedentes de arteriopatía coronaria. Se han reportado arritmias cardíacas, angina de pecho, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca y cardiomiopatía en pacientes que están recibiendo Capecitabina Tabletas.

Deberá tenerse precaución en pacientes con antecedentes de cardiopatía significativa, arritmias y angina de pecho.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Hipocalcemia o hipercalcemia. Se ha reportado hipocalcemia o hipercalcemia durante el tratamiento con Capecitabina Tabletas. Debe tenerse precaución en pacientes con hipocalcemia o hipercalcemia preexistente.

Enfermedad del sistema nervioso central o periférico. Deberá tenerse precaución en pacientes con enfermedad del sistema nervioso central o periférico, por ejemplo metástasis en el cerebro o neuropatía.

Diabetes mellitus o desequilibrio hidroelectrolítico. Deberá tenerse precaución en pacientes con diabetes mellitus o desequilibrio hidroelectrolítico, ya que podrían agravarse durante el tratamiento con Capecitabina Tabletas.

Anticoagulación con derivados cumarínicos. En un estudio de interacción medicamentosa con la administración de una dosis de warfarina, existió un aumento significativo en la ABC media (+57%) de S-warfarina. Estos resultados sugieren una interacción probablemente debida a la inhibición del sistema de isoenzimas del citocromo P450 2C9 por la capecitabina. Los pacientes que reciben concomitantemente Capecitabina Tabletas y tratamiento anticoagulante con derivados cumarínicos orales deben controlarse con relación a su respuesta anticoagulante (INR o tiempo de protrombina) y ajustarse la dosis de anticoagulante apropiadamente.

Insuficiencia Hepática. Debido a la ausencia de datos de seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia hepática, la utilización de Capecitabina Tabletas deberá controlarse cuidadosamente en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada sin importar la ausencia o presencia de metástasis hepática. La administración de Capecitabina Tabletas deberá interrumpirse si las elevaciones relacionadas con el tratamiento de la bilirrubina son $>3,0 \times \text{LSN}$ o si se presentan elevaciones relacionadas con el tratamiento $>2,5 \times \text{LSN}$ en las aminotransferasas hepáticas (ALT, AST).

El tratamiento con monoterapia de Capecitabina Tabletas puede reiniciarse cuando la bilirrubina disminuya a $3,0 \times \text{LSN}$ o cuando disminuyan las aminotransferasas hepáticas a $2,5 \times \text{LSN}$.

Insuficiencia Renal. La incidencia de reacciones adversas grado 3 o 4 en pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina 30-50 ml/min) es mayor cuando se compara con la población general.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Debido a que este medicamento contiene lactosa anhidra como excipiente, los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa no deberán tomar este medicamento.

Dosificación y Grupo Etario:

Cáncer de colón, colorrectal y de mama

Suministrada como monoterapia, la dosis inicial recomendada de capecitabina en el tratamiento adyuvante de cáncer de colón, en el tratamiento de cáncer colorrectal metastásico, o cáncer de mama avanzado localmente o metastásico es 1250 mg/m^2 administrada dos veces al día (en las mañanas y en las noches; equivalente a una dosis diaria total de 2500 mg/m^2) durante 14 días seguido de un periodo de descanso de 7 días. En pacientes con cáncer de colón de estadio III se recomienda tratamiento adyuvante durante un total de 6 meses.

Politerapia

Cáncer de colón, colorrectal y gástrico

Como politerapia, la dosis inicial recomendada de capecitabina debe reducirse a $800\text{-}1000 \text{ mg/m}^2$ cuando se administra dos veces al día durante 14 días seguido por un periodo de descanso de 7 días o a 625 mg/m^2 dos veces al día cuando se administra continuamente. La inclusión de medicamentos biológicos en una politerapia no tiene ningún efecto sobre la dosis inicial de capecitabina. La premedicación para mantener la hidratación adecuada y la antiemesis de acuerdo con el resumen de las características del producto de cisplatina deberá iniciarse antes de la administración de cisplatina para los pacientes que están recibiendo politerapia de cisplatina más capecitabina. La premedicación con antieméticos según el resumen de las características del producto de oxaliplatino se recomienda para pacientes que están recibiendo politerapia con capecitabina más oxaliplatino. Se recomienda el tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de colon de estadio III durante 6 meses.

Cáncer de mama

Para la politerapia de capecitabina con docetaxel la dosis inicial recomendada de capecitabina en el tratamiento del cáncer de mama metastásico es 1250 mg/m^2 dos veces al día durante 14 días seguida por un periodo de descanso de 7 días, combinada con docetaxel a 75 mg/m^2 como infusión intravenosa de 1 hora cada tres semanas. La premedicación con un corticoesteroide oral como dexametasona según el resumen de las características del producto de

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

docetaxel deberá iniciarse antes de la administración de docetaxel a pacientes que están recibiendo la politerapia de capecitabina más docetaxel.

Cálculos de la Dosis de Capecitabina Tabletas

Tabla 1 cálculos de la dosis estándar y reducida de acuerdo con la superficie corporal para una dosis inicial de capecitabina de 1250 mg/m².

Nivel de dosis 1250 mg/m ² (dos veces al día)					
	Dosis completa de 1250 mg/m ²	Número de tabletas de 150 mg y/o tabletas de 500 mg por administración (cada administración a realizar en la mañana y en la noche)		Dosis reducida (75%) 950 mg/m ²	Dosis reducida (50%) 625 mg/m ²
Superficie corporal (m ²)	Dosis por administración (mg)	150 mg	500 mg	Dosis por administración (mg)	Dosis por administración (mg)
≤1,26	1500	-	3	1150	800
1,27 - 1,38	1650	1	3	1300	800
1,39 - 1,52	1800	2	3	1450	950
1,53 - 1,66	2000	-	4	1500	1000
1,67 - 1,78	2150	1	4	1650	1000
1,79 - 1,92	2300	2	4	1800	1150
1,93 - 2,06	2500	-	5	1950	1300
2,07 - 2,18	2650	1	5	2000	1300
≥2,19	2800	2	5	2150	1450

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

Tabla 2 cálculos de la dosis estándar y reducida de acuerdo con la superficie corporal para una dosis inicial de capecitabina de 1000 mg/m²

Nivel de dosis 1000 mg/m ² (dos veces al día)					
	Dosis completa de 1000 mg/m ²	Número de tabletas de 150 mg y/o tabletas de 500 mg por administración (cada administración a realizar en la mañana y en la noche)		Dosis reducida (75%) 750 mg/m ²	Dosis reducida (50%) 500 mg/m ²
Superficie corporal (m ²)	Dosis por administración (mg)	150 mg	500 mg	Dosis por administración (mg)	Dosis por administración (mg)
≤1,26	1150	1	2	800	600
1,27 - 1,38	1300	2	2	1000	600
1,39 - 1,52	1450	3	2	1100	750
1,53 - 1,66	1600	4	2	1200	800
1,67 - 1,78	1750	5	2	1300	800
1,79 - 1,92	1800	2	3	1400	900
1,93 - 2,06	2000	-	4	1500	1000
2,07 - 2,18	2150	1	4	1600	1050
≥2,19	2300	2	4	1750	1100

Ajustes posológicos durante el tratamiento

Generales

Las reacciones adversas debidas a la administración de capecitabina pueden manejarse mediante tratamiento sintomático y/o modificación de la dosis (interrupción del tratamiento o reducción de la dosis). Una vez se haya reducido la dosis, no deberá aumentarse a última hora. En los casos de reacciones adversas consideradas por el médico tratante como reacciones adversas que no tienen probabilidad de convertirse en serias o potencialmente mortales, por ejemplo alopecia, disgeusia, cambios en las uñas, el tratamiento podrá continuarse a la misma dosis sin reducción o interrupción. Deberá informarse a

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

los pacientes que están tomando capecitabina sobre la necesidad de interrumpir el tratamiento inmediatamente si se presentan reacciones adversas moderadas o graves. Las dosis de capecitabina omitidas debido a reacciones adversas no deberán ingerirse posteriormente. Las siguientes son las modificaciones recomendadas de la dosis debido a reacciones adversas:

Tabla 3 Programa de Reducción de la Dosis de Capecitabina (Ciclo de 3 semanas o Tratamiento Continuo)

Grado de la reacción adversa*	Cambios de la dosis dentro de un ciclo de tratamiento	Ajuste de la dosis para el siguiente ciclo/dosis (% de la dosis inicial)
• <i>Grado 1</i>	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
• <i>Grado 2</i>		
-1ª aparición	Interrumpir hasta que se resuelva a grado 0-1	100%
-2ª aparición		75%
-3ª aparición		50%
-4ª aparición	Interrumpir el tratamiento permanentemente	No aplica
• <i>Grado 3</i>		
-1ª aparición	Interrumpir hasta que se resuelva a grado 0-1	75%
-2ª aparición		50%
-3ª aparición	Interrumpir el tratamiento permanentemente	No aplica
• <i>Grado 4</i>		
-1ª aparición	Interrumpir el tratamiento permanentemente o Si el médico considera que lo mejor para el paciente es continuar con el tratamiento, interrumpir hasta que se resuelva a grado 0-1	50%
-2ª aparición	Interrumpir el tratamiento permanentemente	No aplica

*Según los Criterios Comunes para Reacciones Adversas (versión 1) del Instituto Nacional de Cancerología del Grupo de Ensayos Clínicos de Canadá (NCIC CTG) o

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



los Criterios de Terminología Común para Reacciones Adversas (CTCAE) del Programa de Evaluación de Terapias contra el Cáncer, Instituto Nacional de Cancerología de los EE.UU., versión 4.0. Para el síndrome mano-pie e hiperbilirrubinemia.

Hematología

Los pacientes con recuentos de neutrófilos iniciales $<1,5 \times 10^9/L$ y/o recuentos de trombocitos $<100 \times 10^9/L$ no deben tratarse con capecitabina. Si los exámenes de laboratorio no programados realizados durante un ciclo de tratamiento muestran que el recuento de neutrófilos caen por debajo de $1,0 \times 10^9/L$ o que el recuento de plaquetas cae por debajo de $75 \times 10^9/L$, el tratamiento con capecitabina deberá interrumpirse.

Modificaciones de la dosis debido a reacciones adversas cuando capecitabina se utiliza como politerapia con otros medicamentos en un ciclo cada 3 semanas

Deberán realizarse modificaciones de la dosis debido a reacciones adversas cuando capecitabina se utiliza como politerapia con otros medicamentos en un ciclo cada 3 semanas de acuerdo con la tabla 3 para capecitabina y de acuerdo con el resumen de las características del producto apropiado para el(los) otro(s) medicamento(s).

Al inicio de un ciclo de tratamiento, si está indicada una demora del tratamiento para capecitabina o el otro medicamento, la administración de todo el tratamiento deberá retrasarse hasta que se cumplan los requisitos para el reinicio de todos los medicamentos.

Durante un ciclo de tratamiento para aquellas reacciones adversas considerados por el médico tratante no relacionadas con capecitabina, deberá continuarse con capecitabina y la dosis del otro medicamento deberá ajustarse de acuerdo con la Información para Prescribir.

Si el otro medicamento debe interrumpirse permanentemente, el tratamiento con capecitabina puede reiniciarse cuando se cumplan los requisitos para dicho reinicio de capecitabina.

Esta recomendación aplica a todas las indicaciones y a todas las poblaciones especiales.

Modificaciones de la dosis debido a reacciones adversas cuando capecitabina se utiliza continuamente como politerapia con otros medicamentos.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Las modificaciones de la dosis debido a reacciones adversas cuando capecitabina se utiliza continuamente como politerapia con otros medicamentos deberán realizarse de acuerdo con la tabla 3 y con el resumen de las características del producto apropiado para el otro medicamento.

Ajustes posológicos para poblaciones especiales:

Insuficiencia hepática

No se encuentran disponibles datos suficientes sobre la seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia hepática que permitan dar recomendaciones sobre ajustes de la dosis. No está disponible información sobre insuficiencia hepática debida a cirrosis o hepatitis.

Insuficiencia Renal

Capecitabina está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración inicial de creatinina menor de 30 ml/min [Cockcroft y Gault]). La incidencia de reacciones adversas grado 3 o 4 en pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración inicial de creatinina 30-50 ml/min) es mayor cuando se compara con la población general. En pacientes con insuficiencia renal moderada al inicio, se recomienda una reducción de la dosis al 75% de la dosis de 1250 mg/m². En pacientes con insuficiencia renal moderada inicial, no se requiere ningún ajuste de la dosis inicial de 1000 mg/m². En pacientes con insuficiencia renal leve (depuración inicial de creatinina 51-80 ml/min) no se recomienda ningún ajuste de la dosis inicial. Se recomienda control cuidadoso e interrupción del tratamiento en pacientes que desarrollen reacciones adversas grado 2, 3 o 4 durante el tratamiento y el subsiguiente ajuste de la dosis como se describe en la tabla 3 anterior. Si la depuración de creatinina calculada disminuye durante el tratamiento a un valor menor de 30 ml/min, Capecitabina Tabletas debe interrumpirse. Estas recomendaciones de ajuste de la dosis para insuficiencia renal aplican tanto para monoterapia como .

Ancianos

Durante la monoterapia con capecitabina, no es necesario ningún ajuste de la dosis inicial. Sin embargo, las reacciones adversas grado 3 o 4 relacionadas con el tratamiento fueron más frecuentes en pacientes ≥60 años de edad comparados con pacientes más jóvenes.

Cuando capecitabina se utilizó como politerapia con otros medicamentos, los pacientes ancianos (≥65 años de edad) experimentaron más reacciones adversas grado 3 y grado 4, incluidas las que conllevaron a la interrupción, en

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



comparación con los pacientes más jóvenes. Se recomienda el control cuidadoso en pacientes ≥ 60 años de edad.

- Como politerapia con docetaxel: se observó aumento de la incidencia de las reacciones adversas grado 3 o 4 relacionadas con el tratamiento y de las reacciones adversas serias relacionadas con el tratamiento en pacientes de 60 o más años de edad. Para los pacientes de 60 o más años de edad, se recomienda una reducción de la dosis inicial de capecitabina a 75% (950 mg/m² dos veces al día). Si no se observa ningún efecto adverso en pacientes ≥ 60 años de edad tratados con la dosis inicial reducida de capecitabina como politerapia con docetaxel, la dosis de capecitabina puede escalarse con precaución hasta 1250 mg/m² dos veces al día.

- Como politerapia con irinotecan: Para pacientes de 65 o más años de edad, se recomienda una reducción de capecitabina a 800 mg/m² dos veces al día.
Población pediátrica

No existe ninguna utilización relevante de capecitabina en población pediátrica para las indicaciones de cáncer de colon, colorrectal, gástrico y de mama.

Método de Administración

Capecitabina Tabletas debe ingerirse con agua dentro de los 30 minutos después de una comida.

Vía de Administración: Oral.

- Interacciones: Antecedentes de reacciones graves e inesperadas al tratamiento con fluoropirimidina.
- Hipersensibilidad a capecitabina o a cualquiera de los excipientes listados en la sección 6.1 o fluorouracilo.
- En pacientes con deficiencia conocida de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD)
- Durante el embarazo y la lactancia.
- En pacientes con leucopenia, neutropenia o trombocitopenia grave.
- En pacientes con insuficiencia hepática severa.
- En pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina menor de 30 ml/min).
- Tratamiento con sorivudina o sus análogos químicamente relacionados, tales como brivudina
- Si existen contraindicaciones para cualquiera de los medicamentos como politerapia en las que el medicamento no debe utilizarse.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Efectos Adversos: Resumen del Perfil de Seguridad

El perfil de seguridad general de capecitabina se basó en datos de más de 3000 pacientes tratados con capecitabina como monoterapia o capecitabina como politerapia con diferentes regímenes de quimioterapia en diversas indicaciones. Los perfiles de seguridad de la monoterapia con capecitabina para poblaciones con cáncer de mama metastásico, cáncer colorrectal metastásico y cáncer de colon adyuvante son similares. Para detalles de los principales estudios, incluidos los diseños de los estudios y los principales resultados para eficacia, ver sección 5.1

Las reacciones adversas (RA) relacionadas con el tratamiento más frecuentemente reportadas y/o clínicamente relevantes fueron trastornos gastrointestinales (especialmente diarrea, náuseas, vómito, dolor abdominal y estomatitis), síndrome mano-pie (eritrodisestesia palmo-plantar), fatiga, astenia, anorexia, cardiotoxicidad, aumento de la insuficiencia renal en las personas con compromiso preexistente de la función renal y trombosis/embolismo.

Resumen tabulado de las reacciones adversas

Las RA consideradas por el investigador posible, probable o remotamente relacionadas con la administración de capecitabina se enumeran en la tabla 4 para capecitabina administrada como monoterapia y en la tabla 5 para capecitabina administrada como politerapia con diferentes regímenes quimioterapéuticos en varias indicaciones. Se utilizan los siguientes títulos para clasificar las RA por frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$), muy raros ($< 1/10,000$). Dentro de cada grupo de frecuencia las RA se presentan en orden descendente de seriedad.

Monoterapia de Capecitabina:

La tabla 4 enumera las RA asociadas con la utilización de la monoterapia de capecitabina con base en un análisis agrupado de los datos de seguridad de tres estudios principales que incluyeron más de 1900 pacientes (estudios M66001, SO14695 y SO14796). Las RA se agregan a la frecuencia apropiada agrupándolas de acuerdo con la incidencia global obtenida del análisis agrupado.

Tabla 4 Resumen de las RA relacionadas reportadas en pacientes tratados con monoterapia de Capecitabina

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Sistema corporal	Muy frecuente <i>Todos los grados</i>	Frecuente <i>Todos los grados</i>	Poco frecuente <i>Severas y/o potencialmente mortales (grado 3-4) o consideradas médicamente relevantes</i>
Infecciones e infestaciones	-	Infección vírica por herpes, nasofaringitis, infección de las vías respiratorias inferiores	Septicemia, infección de las vías urinarias, celulitis, amigdalitis, faringitis, candidiasis oral, gripe, gastroenteritis, infección fúngica, infección, absceso dental
Neoplasma benigno, maligno y no especificado	-	-	Lipoma
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	-	Neutropenia, anemia	Neutropenia febril, pancitopenia, granulocitopenia, trombocitopenia, leucopenia, anemia hemolítica, aumento de la Razón Internacional Normalizada (INR) /prolongación del tiempo de protrombina
Trastornos del sistema inmunológico	-	-	Hipersensibilidad
Trastornos metabólicos y nutricionales	Anorexia	Deshidratación, pérdida de peso	Diabetes, hipopotasemia, trastornos del apetito, desnutrición, hipertrigliceridemia.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Sistema corporal	Muy frecuente <i>Todos los grados</i>	Frecuente <i>Todos los grados</i>	Poco frecuente <i>Severas y/o potencialmente mortales (grado 3-4) o consideradas médicamente relevantes</i>
Trastornos siquiátricos	-	Insomnio, depresión	Estado de confusión, ataque de pánico, estado de ánimo deprimido, disminución de la libido
Trastornos del sistema nervioso	-	Cefalea, letargia, mareo, parestesia, disgeusia	Afasia, deterioro de la memoria, ataxia, síncope, trastornos del equilibrio, trastornos sensoriales, neuropatía periférica
Trastornos oculares	-	Aumento del lagrimeo, conjuntivitis, irritación ocular	Disminución de la agudeza visual, diplopía
Trastornos del oído y el laberinto	-	-	Vértigo, dolor de oídos
Trastornos cardiacos	-	-	Angina inestable, angina de pecho, isquemia miocárdica, fibrilación auricular, arritmia, taquicardia, taquicardia sinusal, palpitaciones
Trastornos vasculares	-	Tromboflebitis	Trombosis de vena profunda, hipertensión, petequia, hipotensión, sofocos, frío periférico

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Sistema corporal	Muy frecuente <i>Todos los grados</i>	Frecuente <i>Todos los grados</i>	Poco frecuente <i>Severas y/o potencialmente mortales (grado 3-4) o consideradas médicamente relevantes</i>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	-	Disnea, epistaxis, Tos, rinorrea	Embolia pulmonar, neumotórax, hemoptisis, asma, disnea por ejercicio
Trastornos Gastrointestinales	Diarrea, vómito, náusea, estomatitis, dolor abdominal	Hemorragia gastrointestinal, estreñimiento, dolor abdominal superior, dispepsia, flatulencia, xerostomía	Obstrucción intestinal, ascitis, enteritis, gastritis, disfagia, dolor abdominal inferior, esofagitis, malestar abdominal, enfermedad de reflujo gastroesofágico, colitis, sangre en las heces
Trastornos hepato biliares	-	Hiperbilirrubinemia, anormalidad de las pruebas de la función hepática	Ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar	Exantema, alopecia, eritema, piel seca, prurito, hiperpigmentación de la piel, exantema macular, descamación de la piel, dermatitis, trastornos de la pigmentación, trastornos de las uñas	Ampollas, úlceras cutáneas, exantema, urticaria, reacción de fotosensibilidad, eritema palmar, inflamación del rostro, purpura, síndrome de hipersensibilización a la radiación

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

Sistema corporal	Muy frecuente <i>Todos los grados</i>	Frecuente <i>Todos los grados</i>	Poco frecuente <i>Severas y/o potencialmente mortales (grado 3-4) o consideradas médicamente relevantes</i>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	-	Dolor en extremidades, dolor de espalda, artralgia	Inflamación articular, dolor de huesos, dolor facial, rigidez osteomuscular, debilidad muscular
Trastornos renales y urinarios	-	-	Hidronefrosis, incontinencia urinaria, hematuria, nicturia, aumento de la creatinina en sangre
Trastornos del sistema reproductor y de las mamas	-	-	Hemorragia vaginal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga, astenia	Pirexia, edema periférico, malestar general, dolor de pecho	Edema, escalofríos, enfermedad seudogripal, escalofríos intensos y de comienzo brusco, aumento de la temperatura corporal

Capecitabina en politerapia:

La Tabla 5 enumera las RA asociadas con la utilización de capecitabina como politerapia en diferentes regímenes de quimioterapia en diversas indicaciones con base en los datos de seguridad de más de 3000 pacientes. Se incluyeron las RA al grupo de frecuencia apropiado (Muy frecuente o Frecuente) de acuerdo con la más alta incidencia observada en cualquiera de los principales ensayos clínicos y únicamente se incluyeron cuando se observaban adicionalmente a las presentadas con la monoterapia de capecitabina o cuando se observaban en un grupo de frecuencia mayor en comparación con monoterapia con Capecitabina. Las RA poco frecuentes reportadas para

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

capecitabina en politerapias son consistentes con las RA reportadas para monoterapia con capecitabina o reportadas para monoterapia con el otro medicamento de la politerapia (en la literatura y/o respectivo resumen de las características del producto).

Algunas de las RA son reacciones comúnmente observadas con el medicamento de la politerapia (por ejemplo, neuropatía sensorial periférica con docetaxel u oxaliplatino, hipertensión con bevacizumab), sin embargo no puede excluirse una exacerbación por terapia con capecitabina.

La Tabla 5 resume las RA relacionadas reportadas en pacientes tratados con capecitabina como politerapia adicionales a las observadas con la monoterapia con capecitabina o las observadas en grupos de frecuencia mayor en comparación con la monoterapia con capecitabina.

Sistema Corporal	Muy frecuente <i>Todos los grados</i>	Frecuente <i>Todos los grados</i>
Infecciones e infestaciones	-	Herpes zoster, infección de las vías urinarias, candidiasis oral, infección de las vías respiratorias superiores, rinitis, gripe, ⁺ Infección, herpes oral.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	⁺ Neutropenia, ⁺ leucopenia, ⁺ anemia, ⁺ fiebre neutropénica, trombocitopenia	Depresión de la médula ósea, ⁺ neutropenia febril
Trastornos del sistema inmunológico	-	Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito	Hipopotasiemia, hiponatriemia, hipomagnesiemia, hipocalcemia, hiperglucemia
Trastornos psiquiátricos	-	Trastornos del sueño, ansiedad
Trastornos del sistema nervioso	Parestesia, disestesia, neuropatía periférica, neuropatía sensorial periférica, disgeusia, cefalea	Neurotoxicidad, Temblor, Neuralgia, reacción de hipersensibilidad, hipoestesia

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Sistema Corporal	Muy frecuente <i>Todos los grados</i>	Frecuente <i>Todos los grados</i>
Trastornos oculares	Aumento de lagrimeo	Trastornos visuales, sequedad ocular, dolor ocular, visión defectuosa, visión borrosa
Trastornos del oído y el laberinto	-	Tinnitus, hipoacusia
Trastornos cardíacos	-	Fibrilación auricular, isquemia o infarto cardiaco
Trastornos vasculares	Edema de miembros inferiores, hipertensión, ⁺ embolia y trombosis	Rubefacción, hipotensión, crisis hipertensiva, sofoco, flebitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dolor de garganta, disestesia faríngea	Hipo, dolor faringolaríngeo, disfonía
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento, dispepsia	Hemorragia gastrointestinal superior, úlceras bucales, gastritis, distensión abdominal, enfermedad de reflujo gastroesofágico, dolor bucal, disfagia, hemorragia rectal, dolor abdominal inferior, disestesia oral, parestesia oral, hipoestesia oral, malestar abdominal.
Trastornos hepatobiliares	-	Función hepática anormal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia, trastorno de las uñas	Hiperhidrosis, exantema eritematoso, urticaria, sudoración nocturna
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia, artralgia, dolor en las extremidades	Dolor en la mandíbula, espasmos musculares, trismo, debilidad muscular
Trastornos renales y urinarios	-	Hematuria, proteinuria, disminución del aclaramiento de creatinina renal, disuria

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

Sistema Corporal	Muy frecuente <i>Todos los grados</i>	Frecuente <i>Todos los grados</i>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia, debilidad, ⁺ letargo, intolerancia a la temperatura	Inflamación de la mucosa, dolor en las extremidades, dolor, escalofríos, dolor torácico, enfermedad seudogripal, ⁺ fiebre, reacción relacionada con la infusión, reacción en el lugar de la administración, dolor en el lugar de la infusión, dolor en el lugar de la administración
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	-	Contusión

*Para cada término, el cálculo de la frecuencia se basó en las RA de todos los grados. Para los términos marcados con un "+", el cálculo de la frecuencia se basa en grado 3-4 de RA. Las RA se incluyen de acuerdo con la incidencia más alta que se presenta en cualquiera de los ensayos de politerapia importantes.

Experiencia Poscomercialización:

Las siguientes reacciones adversas graves adicionales fueron identificadas durante la exposición poscomercialización:

La tabla 6 resume las reacciones reportadas con capecitabina en el entorno poscomercialización.

Sistema Corporal	Raro
Trastornos oculares	Estenosis del conducto lagrimal
Trastornos cardíacos	Fibrilación ventricular, prolongación del intervalo QT, Torsade de Pointes, bradicardia, vasoespasma
Trastornos hepatobiliares	Insuficiencia hepática, hepatitis colestásica

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Síndrome mano-pie:

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Con la dosis de capecitabina de 1250 mg/m² dos veces al día en los días 1 a 14 cada 3 semanas, se presentó una frecuencia de 53% a 60% de todos los grados de síndrome de mano-pie (HFS) en ensayos de monoterapia con capecitabina (incluidos estudios de terapia adyuvante para cáncer de colon, tratamiento de cáncer colorrectal metastásico y tratamiento de cáncer de mama) y se presentó una frecuencia de 63% en el grupo de capecitabina/docetaxel para el tratamiento de cáncer de mama metastásico. Con la dosis de capecitabina de 1000 mg/m² dos veces al día en los días 1 a 14 cada 3 semanas, se presentó una frecuencia de 22% a 30% de todos los grados de HFS en terapia combinada de capecitabina.

Un metanálisis de 14 ensayos clínicos con datos de más de 4700 pacientes tratados con monoterapia con capecitabina o capecitabina como politerapia con diferentes tratamientos de quimioterapia en diversas indicaciones (cáncer de colon, colorrectal, gástrico y de mama) demostró que se produjo HFS (de todos los grados) en 2066 (43%) de los pacientes después de un tiempo medio de 239 días después de iniciar el tratamiento con capecitabina [IC 95% 201, 288]. En todos los estudios de politerapia, las siguientes covariables presentaron una asociación estadísticamente significativa con aumento del riesgo de desarrollar HFS: Aumento de la dosis inicial de capecitabina (gramo), disminución de la dosis acumulativa de capecitabina (0,1*Kg), aumento de intensidad de la dosis relativa en las primeras seis semanas, aumento de la duración de tratamiento del estudio (semanas), aumento de la edad (aumentos de 10 años), el género femenino y un buen estado de desempeño ECOG al inicio del estudio (0 versus ≥1).

Diarrea:

La capecitabina puede inducir la aparición de diarrea, que se observó en hasta un 50% de los pacientes.

Los resultados de un metanálisis de 14 ensayos clínicos con datos de más de 4700 pacientes tratados con capecitabina demostraron que en todos los estudios de politerapia, las siguientes covariables presentaron una asociación estadísticamente significativa con aumento del riesgo de desarrollar diarrea: Aumento de la dosis inicial de capecitabina (gramo), aumento de la duración del tratamiento del estudio (semanas), aumento de la edad (aumentos de 10 años) y el género femenino. Las siguientes covariables presentaron una asociación estadísticamente significativa con disminución del riesgo de desarrollar diarrea: Aumento de la dosis acumulativa de capecitabina (0,1*Kg) y aumento de la intensidad relativa de dosis en las primeras seis semanas.

Cardiotoxicidad:

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Además de las RA descritas en las tablas 4 y 5, las siguientes RA con una incidencia menor del 0,1% se asociaron con la utilización de monoterapia con capecitabina con base en un análisis combinado de los datos de seguridad clínica de 7 estudios clínicos que incluyeron 949 pacientes (2 ensayos clínicos de fase III y 5 de fase II de cáncer colorrectal metastásico y cáncer de mama metastásico): Miocardiopatía, insuficiencia cardíaca, muerte súbita y extrasístoles ventriculares.

Encefalopatía:

Además de las RA descritas en las tablas 4 y 5, y con base en el análisis conjunto anterior de los datos de seguridad clínica de los 7 ensayos clínicos, la encefalopatía también se asoció con la utilización de monoterapia de capecitabina con una incidencia de menos del 0,1%.

Poblaciones especiales

Pacientes ancianos:

Un análisis de los datos de seguridad en pacientes con edades de 60 o más años de edad tratados con monoterapia con capecitabina y un análisis de pacientes tratados con politerapia de capecitabina más docetaxel mostró un aumento en la incidencia de reacciones adversas de grado 3 y 4 relacionadas con el tratamiento y de las reacciones adversas graves relacionadas con el tratamiento en comparación con pacientes menores de 60 años de edad. Los pacientes con edades de 60 o más años de edad tratados con capecitabina y docetaxel también presentaron retiros anticipados del tratamiento debido a reacciones adversas en comparación con los pacientes menores de 60 años de edad.

Los resultados de un metanálisis de 14 ensayos clínicos con datos de más de 4700 pacientes tratados con capecitabina demostraron que en todos los estudios de politerapia, el aumento de la edad (aumentos de 10 años) presentaron una asociación estadísticamente significativa con aumento del riesgo de desarrollar HFS y diarrea y con disminución del riesgo de desarrollar neutropenia.

Género

Los resultados de un metanálisis de 14 ensayos clínicos con datos de más de 4700 pacientes tratados con capecitabina demostraron que en todos los estudios de politerapia, el género femenino presentó una asociación estadísticamente significativa con el aumento del riesgo de desarrollar HFS y diarrea y con disminución del riesgo de desarrollar neutropenia.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Pacientes con insuficiencia renal:

Un análisis de datos de seguridad en pacientes tratados con monoterapia con capecitabina (cáncer colorrectal) con insuficiencia renal al inicio del tratamiento mostró aumento en la incidencia de reacciones adversas de grado 3 y 4 relacionadas con el tratamiento en comparación con pacientes con función renal normal (36% en pacientes sin insuficiencia renal n = 268, frente a 41% con insuficiencia renal leve n = 257 y 54% con insuficiencia renal moderada n=59, respectivamente). Los pacientes con función renal moderadamente alterada presentaron aumento de la tasa de disminución de la dosis (44%) frente al 33% en los pacientes sin insuficiencia renal y 32% en los pacientes con insuficiencia renal leve y aumento de los retiros anticipados del tratamiento (21% de retiros durante los dos primeros ciclos) con respecto al 5% en los pacientes sin insuficiencia renal y 8% en los pacientes con insuficiencia renal leve.

Condición de Venta: Con Fórmula Facultativa.

Código ATC: L01BC06.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios farmacocinéticos para los productos de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar los estudios allegados como evidencia del proceso de absorción del producto de la referencia.

**3.2.6. LEVETIRACETAM TABLETAS 500 mg.
LEVETIRACETAM TABLETAS 1000 mg.**

Expediente : 20060182
Radicado : 2013030017
Fecha : 2013/03/21
Interesado : Humax Pharmaceutical S.A.
Fabricante : Jubilant Life Sciences Limited.

Composición:

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Cada tableta contiene levetiracetam 500 mg.
Cada tableta contiene levetiracetam 1000 mg.

Forma farmacéutica: Tabletas.

Indicaciones: Cáncer de mama. La biterapia con Capecitabina y docetaxel. Levetiracetam Tableta está indicado como monoterapia en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en pacientes mayores de 16 años con un nuevo diagnóstico de epilepsia.

Levetiracetam Tableta está indicado como terapia coadyuvante:

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

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al levetiracetam y otros derivados de la pirrolidona o algunos de los excipientes. Ajustar la dosis en pacientes con función renal comprometida. Niños menores de 4 años. Embarazo y lactancia. Como con otros anticonvulsivantes el levetiracetam puede inducir trastornos del comportamiento.

Precauciones y Advertencias:

Supresión del tratamiento:

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

Insuficiencia renal:

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

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Suicidio:

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

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

Población pediátrica:

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

Los datos disponibles en niños no sugieren ningún efecto en el crecimiento ni en la pubertad.

No obstante, siguen sin conocerse los efectos a largo plazo sobre el aprendizaje, inteligencia, crecimiento, función endocrina, pubertad y fertilidad en niños.

La seguridad y eficacia de levetiracetam no han sido evaluadas en profundidad en lactantes con epilepsia menores de 1 año. Sólo 35 lactantes menores de 1 año con crisis de inicio parcial estuvieron expuestos en los ensayos clínicos, de los cuales sólo 13 eran < 6 meses.

Dosificación y Grupo Etario:

Monoterapia

Adultos y adolescentes mayores de 16 años

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

Adultos (≥ 18 años) y adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso de 50kg o superior

La dosis terapéutica inicial es de 500 mg dos veces al día. Esta dosis se puede instaurar desde el primer día de tratamiento.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerabilidad, la dosis diaria se puede incrementar hasta 1.500 mg dos veces al día. La modificación de la dosis se puede realizar con aumentos o reducciones de 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas.

Pacientes de edad avanzada (65 años y mayores)

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

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

La dosis terapéutica inicial es de 10 mg/kg dos veces al día.

En función de la respuesta clínica y de la tolerabilidad, se puede aumentar la dosis hasta los 30 mg/kg dos veces al día. Los cambios de dosis no deben exceder de aumentos o reducciones de 10 mg/kg dos veces al día cada dos semanas. Se debe utilizar la dosis menor eficaz.

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

Dosis recomendada para lactantes desde 6 meses de edad, niños y adolescentes:

Peso	Dosis inicial: 10mg/kg dos veces al día	Dosis máxima: 30mg/kg dos veces al día
6 kg	60 mg dos veces al día	180 mg dos veces al día
10kg	100 mg dos veces al día	300 mg dos veces al día
15kg	150 mg dos veces al día	450 mg dos veces al día
20 kg	200 mg dos veces al día	600 mg dos veces al día
25 kg	250 mg dos veces al día	750 mg dos veces al día
A partir de 50kg (1)	500 mg dos veces al día	1500 mg dos veces al día

(1) La dosis en niños y adolescentes con un peso de 50 kg o superior es la misma que en adultos.

Infante de 1 mes a menos de 6 meses

La dosis terapéutica inicial es de 7 mg / kg dos veces al día.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

Dependiendo de la respuesta clínica y la tolerabilidad, la dosis puede aumentarse hasta 21 mg / kg dos veces al día. Los cambios de dosis no debe superar los aumentos o disminuciones de 7 mg / kg dos veces al día cada vez y dos a la semanas. La dosis eficaz más baja debe ser utilizada.

Recomendaciones de dosificación para niños menores de 6 meses:

Peso	Dosis inicial 7 mg/kg dos veces al día	Dosis máxima: 21 mg/kg dos veces al día
4kg	28 mg dos veces al día	84 mg dos veces al día
5kg	35 mg dos veces al día	105 mg dos veces al día
7kg	49 mg dos veces al día	147 mg dos veces al día

Insuficiencia renal

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

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

$$CLcr (ml/min) = \frac{(140 - edad) \times peso(KG)}{72 \times creatinina\ serica\ mg/dl} \times 0.85 (mujeres)$$

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

$$CLcr \left(\frac{ml}{min/1.73m^2} \right) = \frac{CLcr (ml/min)}{ASC\ del\ sujeto\ m^2} \times 1.73$$

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

Grupo	Aclaramiento de creatinina (ml/min/1.73m ²)	Dosificación y frecuencia
Normal	>80	500 a 1500 mg dos veces al día
Leve	50-79	500 a 1000 mg dos

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

		veces al día
Moderada	30-49	250 a 750 mg dos veces al día
Grave	< 30	250 a 500 mg dos veces al día
Pacientes con enfermedad renal terminal con Diálisis (1)		500 a 1000mg una vez al día (2)

(1) Se recomienda una dosis de carga de 750 mg en el primer día de tratamiento con Levetiracetam. (2) Después de la diálisis se recomienda una dosis suplementaria de 250 a 500 mg.

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

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

$$CLcr \left(\frac{ml}{min} / 1.73m^2 \right) = \frac{Altura (cm) \times ks}{creatinina sérica (mg/dl)}$$

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

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

Grupo	Aclaramiento de Creatinina (ml/min/1.73m ²)	Dosis y frecuencia	
		Lactantes de 1 a menos de 6 meses	Lactantes desde 6 a 23 meses de edad, niños y adolescentes que pesen menos de 50kg
Normal	>80	7 a 21 mg/kg (0.07 a 0.21 ml/kg) dos	10 a 30 mg/kg (0,10 a 0,30)

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

		veces al día	ml/kg) dos veces al día
Leve	50-79	7 a 14 mg/kg (0.07 a 0.14 ml/kg) dos veces al día	10 a 20 mg/kg (0,10 a 0,20 ml/kg) dos veces al día
Moderada	30-49	3.5 a 10.5 mg/kg (0.035 a 0.105 ml/kg dos veces al día.	5 a 15 mg/kg (0,05 a 0,15 ml/kg) dos veces al día
Grave	< 30	3.5 a 7 mg/kg (0.035 a 0.07 ml/kg) dos veces al día.	5 a 10 mg/kg (0,05 a 0,10 ml/kg) dos veces al día
Pacientes con Enfermedad renal crónica bajo diálisis.	--	7 a 14 mg/kg (0.07 a 0.14 ml/kg) una vez al día. (1) (3)	10 a 20 mg/kg (0,10 a 0,20 ml/kg) una vez al día (2)(4)

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

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

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

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

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. En pacientes con insuficiencia hepática grave, el aclaramiento de creatinina puede subestimar el grado de insuficiencia renal. Por lo tanto, se recomienda una reducción del 50 % de la dosis de mantenimiento diario cuando el aclaramiento de creatinina es < 60 ml/min/1,73 m².

Vía de Administración: Oral.

Interacciones:

Medicamentos antiepilépticos:

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



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

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

Probenecid:

Se ha comprobado que probenecid (500 mg cuatro veces al día), agente bloqueante de la secreción tubular renal, inhibe el aclaramiento renal del metabolito primario pero no el de levetiracetam. Con todo, los niveles de este metabolito se mantienen bajos. Es de esperar que otros fármacos que se excretan por secreción tubular activa puedan reducir también el aclaramiento renal del metabolito. No se ha estudiado el efecto del levetiracetam sobre el probenecid y no se conoce el efecto de levetiracetam sobre otros fármacos secretados activamente, p. ej. AINES, sulfonamidas y metotrexato.

Anticonceptivos orales y otras interacciones farmacocinéticas

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

Antiácidos:

No se dispone de datos sobre la influencia de los antiácidos sobre la absorción del levetiracetam.

Alimentos y alcohol:

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



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

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

Efectos Adversos: Las reacciones adversas más frecuentes son mareos, somnolencia, dolor de cabeza y mareo postural. Datos de seguridad agrupados de los estudios clínicos realizados con formulaciones orales Levetiracetam en pacientes adultos con crisis de inicio parcial mostraron que el 46,4% de los pacientes en el grupo levetiracetam y el 42,2% de los pacientes en el grupo placebo experimentaron reacciones adversas. Las reacciones adversas graves se vivieron en el 2,4% de los pacientes en el levetiracetam y el 2,0% de los pacientes en los grupos de placebo.

Las reacciones adversas más frecuentes fueron somnolencia, astenia y mareos. En el análisis de seguridad agrupado no había clara relación dosis-respuesta, pero la incidencia y la gravedad sobre el sistema nervioso central relacionado con las reacciones adversas disminuyeron con el tiempo.

En monoterapia el 49,8% de los sujetos experimentaron al menos una reacción adversa relacionada. Las reacciones adversas más frecuentes fueron fatiga y somnolencia.

Un estudio realizado en adultos y adolescente con crisis mioclónicas (12 a 65 años) mostró que el 33,3% de los pacientes en el grupo de Levetiracetam y 30,0% de los pacientes en el grupo placebo experimentaron reacciones adversas que se consideraron relacionadas con el tratamiento. Las reacciones adversas mas reportadas fueron dolor de cabeza y somnolencia. La incidencia de reacciones adversas en pacientes con crisis mioclónicas fue inferior a la de los pacientes adultos con crisis de inicio parcial (33,3% versus 46,4%).

Un estudio realizado en adultos y niños (de 4 a 65 años) con epilepsia generalizada idiopática, primarias generalizadas tónico-clónicas mostró que el 39,2% de los pacientes en el grupo levetiracetam y el 29,8% de los pacientes en el grupo placebo experimentaron reacciones adversas que se consideraron estar relacionada con el tratamiento. La reacción adversa más común fue la fatiga.

Un aumento en la frecuencia de las crisis de más del 25% en un 14% de los pacientes tratados con levetiracetam adultos y pediátricos (de 4 a 16 años) con crisis de inicio parcial, mientras que se observó en el 26% y el 21% de los tratados con placebo y adultos pacientes pediátricos, respectivamente.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Cuando levetiracetam se usa para tratar primarias generalizadas tónico-clónicas en adultos y adolescentes con epilepsia generalizada idiopática, no hubo ningún efecto sobre la frecuencia de las ausencias.

Las reacciones adversas que resultaron de uso Levetiracetam intravenosa son similares a los asociados con el uso de levetiracetam oral. Las reacciones adversas más frecuentes fueron mareos, somnolencia, dolor de cabeza y mareo postural. Como no había una exposición limitada para el uso de levetiracetam intravenoso y desde las formulaciones orales e intravenosas son bioequivalentes, la información de seguridad de levetiracetam intravenoso se basará en el uso de levetiracetam oral.

Lista tabulada de reacciones adversas

A continuación se incluye una tabla de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos (en adultos, adolescentes, niños y lactantes mayores de 1 mes) y en la experiencia post-comercialización clasificada por Órganos y Sistemas y por frecuencia. En los ensayos clínicos la frecuencia se define de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Los datos sobre la experiencia post-comercialización son insuficientes para apoyar una estimación de su incidencia en la población a tratar.

- Infecciones e infestaciones

Frecuentes: infección, nasofaringitis

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: trombocitopenia

Frecuencia no conocida: leucopenia, neutropenia, pancitopenia (con supresión de la médula ósea en algunos de los casos).

- Trastornos del metabolismo y la nutrición

Frecuentes: anorexia, aumento de peso.

Frecuencia no conocida: pérdida de peso

- Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: agitación, depresión, inestabilidad emocional / cambios de humor, hostilidad / agresividad, insomnio, trastornos de nerviosismo / irritabilidad, pensamiento anormal.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Frecuencia no conocida: comportamiento anormal, cólera, ansiedad, confusión, alucinaciones, alteraciones psicóticas, suicidio, intento de suicidio y la ideación suicida.

- Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: somnolencia.

Frecuentes: amnesia, ataxia, convulsiones, mareos, dolor de cabeza, hipercinesia, temblor, trastorno del equilibrio, alteración de la atención, deterioro de la memoria, no conocida: parestesia

-Trastornos oculares

Frecuentes: diplopía, visión borrosa

- Trastornos del oído y del laberinto

Frecuentes: vértigo

-Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: aumento de la tos

- Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: dolor abdominal, diarrea, dispepsia, náuseas, vómitos.

Frecuencia no conocida: pancreatitis

- Trastornos hepato biliares

Frecuencia no conocida: fallo hepático, hepatitis, pruebas anormales de la función del hígado.

- Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo

Frecuentes: rash, eczema, prurito

Frecuencia no conocida: necrólisis tóxica epidemial, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme y alopecia

- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: mialgia

- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: astenia / fatiga.

- Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos

Comunes: lesión accidental.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

El riesgo de anorexia es mayor cuando topiramato se administra junto con levetiracetam.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



En varios casos de alopecia, se observó una recuperación Cuando levetiracetam se suspendió.

Población pediátrica:

Un estudio realizado en pacientes pediátricos (de 4 a 16 años) con crisis de inicio parcial mostraron que el 55,4% de los pacientes en el grupo levetiracetam y el 40,2% de los pacientes en el grupo placebo experimentaron reacciones adversas. Las reacciones adversas graves no se experimentaron en ninguno de los pacientes en el grupo de levetiracetam y el 1,0% de los pacientes en el grupo placebo. Las reacciones adversas más comunes en su mayoría fueron somnolencia, hostilidad, nerviosismo, labilidad emocional, agitación, anorexia, astenia y cefalea en la población pediátrica. La seguridad en pacientes pediátricos fueron compatibles con el perfil de seguridad de levetiracetam en adultos excepto por las reacciones adversas psiquiátricas y del comportamiento son más comunes en los niños que en los adultos (38,6% versus 18,6%). Sin embargo, el riesgo relativo fue similar en niños y en adultos.

Un estudio, doble ciego, controlado con placebo de seguridad pediátrica con un diseño de no inferioridad ha evaluado los efectos cognitivos y neuropsicológicos de levetiracetam en niños de 4 a 16 años de edad con crisis de inicio parcial. Se concluyó que levetiracetam no era diferente (no era inferior) al placebo con respecto al cambio en la puntuación en la escala "Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite" desde el inicio en la población por protocolo. Los resultados relacionados con la función emocional y el comportamiento, medidos de forma estandarizada y sistemática usando un instrumento validado (CBCL - Child Behavior Checklist de Achenbach). Sin embargo, los sujetos que tomaron levetiracetam en la etiqueta abierta a largo plazo, no experimentaron un empeoramiento, en promedio, en su función de comportamiento y emocional, en particular, medidas de comportamiento agresivo no eran peores que los de referencia.

Condición de Venta: Con fórmula médica.

Código ATC: No Informa.

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

- Estudios farmacocinéticos.
- Inserto Versión y fecha: V 01, 24 de febrero 2011.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar los estudios allegados como evidencia del proceso de absorción del producto de la referencia.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión y fecha: V 01, 24 de febrero 2011 para el producto de la referencia.

3.2.7. CAPECITABINA 500mg, TABLETAS

Expediente : 20060296
Radicado : 2013031166
Fecha : 3013/03/22
Interesado : Akar Colombia S.A.S.
Fabricante : Hetero Labs Limited. UNIT VI.

Composición: Cada Tableta Recubierta contiene 500 mg de capecitabina.

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas.

Indicaciones: Capecitabina está indicado para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico.

Capecitabina está indicado para el tratamiento adyuvante después de la cirugía en pacientes con cáncer de colon estadio III.

Capecitabina está indicado en el tratamiento de primera línea del cáncer gástrico avanzado en combinación con un esquema basado en platino.

Capecitabina en combinación con docetaxel está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico después del fracaso de la quimioterapia citotóxica. La terapia previa debe haber incluido una antraciclina.

Capecitabina está también indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico después del fracaso de la terapia con taxanos y con un régimen quimioterápico que incluya una antraciclina o bien para aquellos pacientes en los que no esté indicada una terapia posterior con antraciclinas.

Contraindicaciones:

*Antecedentes de reacciones graves e inesperadas al tratamiento con fluoropirimidinas.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



*Hipersensibilidad conocida a capecitabina, fluorouracilo o a cualquiera de los excipientes.

*En pacientes con probada deficiencia de dihidropirimidina dehidrogenasa (DPD).

*Durante el embarazo y la lactancia.

*En pacientes con leucopenia, neutropenia o trombocitopenia graves.

*En pacientes con insuficiencia hepática grave.

*En pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina menor de 30 ml/min).

*Tratamiento con sorivudina o sus análogos químicamente relacionados, tal como la brivudina.

Si existen contraindicaciones para cualquiera de los otros agentes en el régimen combinado, este agente no debe ser empleado.

Precauciones: Los efectos tóxicos que limitan la dosis incluyen diarrea, dolor abdominal, náuseas, estomatitis y el síndrome manopie (Reacción cutánea manopie, eritrodisestesia palmoplantar).

La mayoría de las reacciones adversas son reversibles y no requieren discontinuación permanente de la terapia, aunque puede ser necesario suspender o reducir las dosis.

Advertencias: Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: Xeloda puede causar mareos, fatiga y náuseas. Estos efectos pueden tener una leve o moderada influencia sobre la capacidad para conducir y usar maquinaria.

Dosificación y Grupo Etario: Capecitabine debe ser recetado por un médico con experiencia en el uso de agentes antineoplásicos. Capecitabina tabletas debe ingerirse con agua 30 minutos después de una comida. El tratamiento debe interrumpirse si la enfermedad progresiva o una toxicidad intolerable que se observa. Cálculo de la dosis estándar y reducida según la superficie corporal para el inicio de dosis de capecitabina es de 1,250 mg/m². Grupo Etario: Niños y Ancianos.

Vía de Administración: Oral.

Interacciones: Solamente han sido presentados en adultos.

Interacción con otros productos medicinales como:

Anticoagulantes cumarínicos, fenitoína, ácido fólico, sorivudina y análogos, antiácidos, alopurinol, interacciones con citocromo P-450, alfa interferón, radioterapias.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Interacción con las comidas: Como los datos actuales de seguridad y eficacia se basan en la administración con alimentos, se recomienda administrar capecitabina con alimentos.

Efectos Adversos: Las reacciones adversas consideradas por el investigador como posible, probable o remotamente relacionadas con la administración de Capecitabina provienen de los ensayos clínicos realizados en > 3000 pacientes con Capecitabina en monoterapia (como tratamiento adyuvante en cáncer de colon, en cáncer colorrectal metastásico y en cáncer de mama metastásico), con Capecitabina en combinación con docetaxel en cáncer de mama metastásico tras fracaso de quimioterapia citotóxica, con Capecitabina en combinación con oxaliplatino con o sin bevacizumab en cáncer colorrectal metastásico y con Capecitabina en combinación con varios agentes en cáncer gástrico avanzado. En esta sección se recogen los datos de seguridad obtenidos de la población de los ensayos clínicos tanto con el tratamiento en monoterapia como en combinación.

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento más frecuentemente observadas fueron alteraciones gastrointestinales (especialmente diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, estomatitis), fatiga y síndrome mano-pie (eritrodisestesia palmo-plantar).

Para clasificar las reacciones adversas por frecuencia se utilizan las siguientes categorías: Muy frecuentes (1/10), frecuentes (1/100, < 1/10) y poco frecuentes (1/1,000, < 1/100). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Condición de Venta: Venta bajo fórmula médica.

Código ATC: L01BC06.

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe enviar en forma completa el resultado del análisis farmacocinético que evidencie la conclusión de los estudios.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

3.2.8. LAMOTRIGINA MK

Expediente : 20060310
Radicado : 2013031368
Fecha : 2013/03/22
Interesado : Tecnoquimicas S.A.
Fabricante : Tecnoquimicas S.A.

Composición:

Cada tableta dispersable contiene 200 mg de lamotrigina.
Cada tableta dispersable contiene 100 mg de lamotrigina.
Cada tableta dispersable contiene 50 mg de lamotrigina.
Cada tableta dispersable contiene 25 mg de lamotrigina.

Forma farmacéutica: Tableta dispersable

Indicaciones: Epilepsias parciales, terapia coadyuvante a tratamientos con antiepilépticos inductores enzimáticos, Trastorno bipolar.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la Lamotrigina. Embarazo y Lactancia. Niños menores de 2 años y menores de 18 años con trastorno bipolar. Insuficiencia hepática severa.

Precauciones: Pacientes con insuficiencia renal. Evitar la suspensión repentina del producto.

Advertencias: Puede alterar la capacidad de conducción o utilización de maquinaria pesada.

Dosificación y Grupo Etario:

- Como monoterapia en adultos: iniciar con 25 mg/día con terapia escalonada hasta 200 mg/día.
- Como monoterapia en niños: iniciar con 0,3 mg/kg hasta 0,6 mg/kg 1 o 2 veces al día.
- Como terapia adyuvante con valproato: iniciar con 12,5 mg con aumentos cada 2 semanas de 25 mg hasta 200 mg/día. En niños se aconseja iniciar con dosis entre 0,15 mg/kg hasta 0,3 mg/kg/día. Una vez se alcanza la dosis de mantenimiento puede seguir con 1-5 mg/kg/día.
- Terapia Coadyuvante sin valproato: iniciar con 25-50 mg/ día con aumentos cada 2 semanas de 25 mg hasta 200 mg/día. En niños se

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



aconseja iniciar con dosis entre 0,3 mg/kg hasta 1,2 mg/kg/día. La dosis de mantenimiento puede seguir con 1-10 mg/kg/día.

- En trastorno bipolar iniciar con 12.5 mg/día, cada 2 semanas aumentar 25 mg hasta máximo 200 – 400 mg por día.

Vía de Administración: Oral.

Interacciones: El valproato inhibe la glucoronidación de la Lamotrigina aumentando su vida media al doble, otros antiepilépticos como Carbamazepina y Fenitoina inducen enzimas hepáticas que aumentan su metabolismo. La Rifampicina aumenta su eliminación y disminuye su vida media.

Efectos Adversos: Mayores del 10%: Mareo, diplopía, ataxia, visión borrosa, rinitis.

Del 1% al 10%: insomnio, disartria.

Frecuencias no especificadas: Palpitaciones, ansiedad, depresión, fiebre, cefalea, somnolencia, vértigo, prurito, rash, amenorrea, dolor abdominal, constipación, artralgias, náuseas, vómito, tos, vaginitis nistagmus.

Condición de Venta: Con fórmula médica.

Código ATC: N03AX09.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios Farmacocinéticos para Lamotrigina 200 mg y la Bioexención para las presentaciones de 100 mg, 50 mg y 25 mg, del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar los estudios farmacocinéticos allegados como evidencia del proceso de absorción, para el producto de la referencia en las concentraciones de 25 mg, 50 mg, 100 mg y 200 mg.

3.2.9. HB ONCOCARE®

Expediente : 20060326
Radicado : 2013031472
Fecha : 2013/03/22
Interesado : HB Human Bioscience S.A.S.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Fabricante : Geneparm S.A.

Composición: Cada Tableta Recubierta contiene 1 mg de anastrozol.

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas.

Indicaciones: HB OncoCare® está indicado en el tratamiento de cáncer de mama avanzado en mujeres posmenopáusicas. Su eficacia no ha sido demostrada en pacientes negativos del receptor de estrógeno a menos que tuvieran una respuesta clínica positiva anterior al tamoxifeno.

Tratamiento adyuvante de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama invasivo temprano positivo de la hormona del receptor.

Tratamiento adyuvante del cáncer de mama precoz en la hormona receptor positivo en mujeres posmenopáusicas que han recibido de 2 a 3 años de tratamiento adyuvante con tamoxifeno.

Tratamiento adyuvante de mujeres posmenopáusicas con receptores hormonales positivos en cáncer de mama invasivo.

Contraindicaciones:

HB OncoCare® está contraindicado en:

- Mujeres premenopáusicas
- Mujeres embarazadas o lactantes
- Pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 20 mL/min)
- Pacientes con enfermedad hepática moderada o severa
- Pacientes con hipersensibilidad conocida al anastrozol o a cualquiera de los excipientes.
- Pacientes con terapia concurrente con tamoxifeno

Precauciones: HB OncoCare® no se recomienda para uso en niños, pues su seguridad y eficacia no han sido establecidas en este grupo de pacientes.

La menopausia debe definirse bioquímicamente en cualquier paciente donde hay duda sobre el estado hormonal.

Las mujeres con osteoporosis o en riesgo de osteoporosis, deben tener su densidad mineral ósea evaluada formalmente por densitometría ósea por ejemplo DEXA de exploración, al inicio del tratamiento y a intervalos regulares después de eso. Tratamiento o profilaxis para la osteoporosis debe ser iniciado según corresponda y cuidadosamente monitoreado.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



No hay datos disponibles para el uso de HB OncoCare® con análogos de la LHRH (Hormona liberadora de Hormona Luteinizante). Esta combinación no debería utilizarse fuera de ensayos clínicos.

Como el anastrozol reduce los niveles circulantes de estrógenos puede causar una reducción en la densidad mineral ósea con un consecuente posible aumento del riesgo de fractura. El uso de bifosfonatos puede evitar aún más la pérdida mineral ósea causada por anastrozol en mujeres posmenopáusicas y podría ser considerado.

Este producto contiene lactosa. Pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de la glucosa-galactosa no deberían ser administrados con este medicamento. Las terapias que contienen estrógenos no deben ser administradas con HB OncoCare® ya que anularían la acción farmacológica.

Advertencias: HB OncoCare® no está recomendado para uso en niños ya que su seguridad y eficacia no han sido establecidas en este grupo de pacientes. La menopausia debe ser definida bioquímicamente en cualquier paciente en caso de duda sobre el estado hormonal.

Las mujeres con osteoporosis o en riesgo de osteoporosis, deben evaluar formalmente su densidad mineral ósea por ejemplo, la densitometría ósea (DEXA) de exploración al inicio del tratamiento y posteriormente a intervalos regulares. El tratamiento o la profilaxis de la osteoporosis debe iniciarse según corresponda, cuidadosamente.

No hay datos disponibles para el uso de HB OncoCare® con análogos de la LHRH (Hormona liberadora de Hormona Luteinizante). Esta combinación no debe utilizarse fuera de ensayos clínicos.

Como el anastrozol reduce los niveles circulantes de estrógeno puede causar una reducción en la densidad mineral ósea con un posible riesgo en el incremento de fractura. El uso de Bifósfonatos puede detener una mayor pérdida mineral ósea provocada por anastrozol en mujeres posmenopáusicas. Las terapias que contienen estrógenos no deben ser co-administradas con HB OncoCare®, ya que se anularía su acción farmacológica.

Este producto contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



HB OncoCare[®] está contraindicado en mujeres embarazadas y lactantes.
HB OncoCare[®] es poco probable que disminuya la capacidad de los pacientes para conducir u operar maquinaria. Sin embargo, astenia y somnolencia han sido reportados con el uso de anastrozol y debe tenerse precaución al conducir u operar maquinaria mientras tales síntomas persistan.

Dosificación y Grupo Etario: Adultos (incluyendo los pacientes mayores): 1 tableta de 1 mg por vía oral una vez al día.

Niños: No recomendado para uso en niños.

Pacientes con insuficiencia renal: ningún cambio de dosis se recomienda en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Pacientes con deterioro hepático: ningún cambio de dosis se recomienda en pacientes con enfermedad hepática leve.

Para la enfermedad temprana, la duración recomendada del tratamiento debe ser de cinco años.

Vía de Administración: Oral.

Interacciones: Estudios de interacción clínica con antipirina y cimetidina indican que la Co-administración de anastrozol con otros medicamentos es poco probable a dar lugar a interacciones clínicamente significativas en los productos medicinales mediadas por el citocromo P450.

Una revisión de la base de datos de seguridad de ensayos clínicos no reveló evidencia de interacción clínicamente significativa en pacientes tratados con anastrozol que también recibieron otros medicamentos comúnmente recetados. No se observó ninguna interacción clínicamente significativa con bifosfonatos.

Terapias con estrógeno no deberían ser co-administradas con HB OncoCare[®] pues anularía su acción farmacológica.

El tamoxifeno no debe ser co-administrado con HB OncoCare[®], pues esto puede disminuir su acción farmacológica.

Efectos Adversos: Salvo que se especifique, las siguientes categorías de frecuencia se calcularon de acuerdo al número de reacciones adversas notificadas en un estudio fase III llevado a cabo en 9366 mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama operable tratados durante cinco años (estudio ATAC).

Muy comunes (≥ 10):

Sistema vascular: Sofocos, principalmente leves o moderados.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



General: Astenia, principalmente leve o moderada. Lesiones músculo-esqueléticas, tejido conectivo y hueso: Dolor/rigidez articular, principalmente leve o moderada.

Sistema Nervioso: Dolor de cabeza, principalmente leve o moderada.

Gastrointestinal: Náuseas, principalmente leve o moderada.

Piel y tejido subcutáneo: Erupción, principalmente leve o moderada.

Comunes ($\geq 1/100$ to $< 1/10$):

Piel y tejido subcutáneo: Adelgazamiento de cabello (Alopecia), principalmente leve o moderada. Reacciones alérgicas

Gastrointestinal: Diarrea, principalmente leve o moderada. Vómitos, principalmente leves o moderados.

Sistema Nervioso: Somnolencia, principalmente leve o moderada. Síndrome del túnel carpiano.

Trastornos hepatobiliares: Aumentos de la fosfatasa alcalina y alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa

Mama y sistema reproductivo: Sequedad vaginal, principalmente leve o moderada. Hemorragia vaginal, principalmente leve o moderada.

Metabolismo y nutrición: Anorexia, principalmente suave. Hipercolesterolemia, principalmente leve o moderada.

Poco comunes ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$):

Piel y tejido subcutáneo: Urticaria

Lesiones músculo-esqueléticas, tejido conectivo y hueso: Dedo en gatillo

Trastornos hepatobiliares: Aumento de la gama GT y de la bilirrubina. Hepatitis.

Raras ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$):

Piel y tejido subcutáneo: Eritema multiforme, Reacción anafiláctica.

No se conocen o no se pueden estimar con los datos disponibles: Síndrome Stevens – Johnson. Angioedema.

Condición de Venta: Bajo fórmula médica.

Código ATC: L02BG03.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



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

- Estudios Farmacocinéticos.
- Inserto.
- Información para prescribir.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar los estudios allegados como evidencia del proceso de absorción del producto de la referencia.

Adicionalmente, ésta Sala recomienda aprobar el inserto versión IP-CO-032013 revisado por última vez en marzo 2013, y la información para prescribir versión SPC-CO-032013 revisado por última vez en marzo 2013

3.2.10. EFAVIRENZ CÁPSULA 200 mg

Expediente : 19934330
Radicado : 2012139412
Fecha : 2012/11/26
Interesado : Humax Pharmaceutical S.A.

Composición: Cada cápsula dura contiene 200 mg de efavirenz.

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: Coadyuvante en tratamiento combinado antiviral de los adulto, adolescentes y niños infectados con VIH-1.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad clínicamente significativa a alguno de sus componentes. El producto no deberá ser administrado concomitantemente con terfenadina, astemizol, cisaprida, midazolam o triazolam porque la competencia por la CYTP3A4 podría resultar en inhibición del metabolismo de estos fármacos y crear potenciales efectos adversos serios y/o amenazantes para la vida (ej.: arritmias cardíacas, sedación prolongada o depresión respiratoria).

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre los perfiles de disolución allegados en la renovación del registro fabricados por Farmatech S.A., Medellín, frente al producto innovador Stocrin. Aclarar si los dos fabricantes adicionales que se solicitan en la renovación de los cuales no se allegan los perfiles de disolución necesitan presentar de la misma manera los perfiles de disolución y frente a cual producto.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar para el producto de la referencia los estudios allegados como evidencia del proceso de absorción y recomienda continuar con el proceso de renovación del registro sanitario.

3.2.11. DOLEX® FORTE CON OPTIZORB

Expediente : 20060304
Radicado : 2013031332
Fecha : 3013/03/22
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.
Fabricante : GlaxoSmithKline Dungarvan Limited.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 500 mg de acetaminofén + 65 mg de cafeína.

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas.

Indicaciones: Analgésico Antipirético.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al acetaminofén, la cafeína o a los componentes de la fórmula.

Precauciones y Advertencias:

- En pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento.
- Si los síntomas persisten, consulte a su médico.
- Debe evitarse el consumo excesivo de té o de café simultáneamente con este producto.
- Los Parabenos pueden causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas)
- Manténgase el producto fuera del alcance de los niños.

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



Dosificación y Grupo Etario:

- Mayores de 12 años y adultos (incluyendo adultos mayores):
 - 1-2 tabletas cada 4-6 horas.
 - La dosis máxima diaria es de 8 tabletas (4000 mg/520 mg), distribuidas en un periodo de 24 horas.
- No exceder la dosis ni la frecuencia de administración diaria recomendada.
- Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas
- No debe ser usado con otros productos que contienen acetaminofén
- Niños menores de 12 años: no se recomienda.

Vía de Administración: Oral.

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

Efectos Adversos: Acetaminofén: Trombocitopenia, anafilaxia, reacciones de hipersensibilidad cutánea incluyendo exantema en piel, angioedema y síndrome de Stevens Johnson. Broncoespasmo en pacientes sensibles al ácido acetilsalicílico y otros AINE. Disfunción hepática.

Cafeína: Nerviosismo, mareo. Cuando el régimen de dosificación recomendado del producto se combina con la ingesta en la dieta de cafeína, la alta dosis que resulta de cafeína puede incrementar el potencial de los efectos adversos relacionados con la cafeína como insomnio, agitación, ansiedad, irritabilidad, dolores de cabeza, trastornos digestivos y palpitaciones.

Condición de Venta: Venta Libre.

Código ATC: N02BE51.

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

- Estudios Farmacocinéticos.
- Indicaciones
- Contraindicaciones

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



- Precauciones y Advertencias
- Grupo etario
- Información para prescribir Versión 01 (Marzo de 2013) GDSV2.0
- Información para Incluir en Textos y/o etiquetas: Versión 01 (Marzo de 2013) GDSV2.0
- Información Adicional para el consumidor: Versión 01 (Marzo de 2013) GDSV2.0
- La evaluación del concepto respecto a una desintegración más rápida del producto, respecto a una tableta convencional de acetaminofén más cafeína.

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

Indicaciones: Analgésico Antipirético.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al acetaminofén, la cafeína o a los componentes de la fórmula.

Precauciones y Advertencias:

- En pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento.
- Si los síntomas persisten, consulte a su médico.
- Debe evitarse el consumo excesivo de té o de café simultáneamente con este producto.
- Los parabenos pueden causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas)
- Manténgase el producto fuera del alcance de los niños.

Dosificación y Grupo Etario:

- Mayores de 12 años y adultos (incluyendo adultos mayores):
- 1-2 tabletas cada 4-6 horas.
- La dosis máxima diaria es de 8 tabletas (4000 mg/520 mg), distribuidas en un periodo de 24 horas.
- No exceder la dosis ni la frecuencia de administración diaria recomendada.
- Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

- No debe ser usado con otros productos que contienen acetaminofén
- Niños menores de 12 años: no se recomienda.

La Sala aclara que aunque se anexa información de estudios clínicos, no se puede inferir a partir de éstos el tipo de proclamas publicitarias que menciona tales como: “brinda alivio más potente hasta el 37% que las tabletas estándar”, “es más amable con tu cuerpo que los productos que contiene ibuprofeno” y otras expresiones comparativas que como tales son inexactas y no se ajustan a la realidad terapéutica.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar la información para prescribir e información para el consumidor a las indicaciones conceptuadas en éste concepto, por cuanto incluye indicaciones que requieren control médico (dolor por osteoartritis), lo que resulta inadecuado tratándose de un medicamento de venta libre.

Siendo las 16:30 horas del 12 de junio de 2013, se da por terminada la sesión ordinaria presencial y se firma por los que en ella intervinieron:

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

OLGA CLEMENCIA BURITICÁ A.
Miembro SEMPB Comisión Revisora

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

MARIO FRANCISCO GUERRERO PABÓN
Miembro SEMPB Comisión Revisora

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA



**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL GUTIERREZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

LUCÍA DEL ROSARIO ARTEAGA DE GARCÍA
Miembro SEMPB Comisión Revisora

CLAUDIA YANETH NIÑO CORDERO
Coordinadora Grupo Comisión Revisora

Revisó: CARLOS AUGUSTO SÁNCHEZ ESTUPIÑAN
Director de Medicamentos y Productos Biológicos
Secretario Técnico SEMPB Comisión Revisora

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



EL FORMATO IMPRESO DE ESTE DOCUMENTO ES UNA COPIA NO CONTROLADA