

**COMISIÓN REVISORA**  
**SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS**  
**ACTA No. 02 DE 2017 SEGUNDA PARTE**  
**SESIÓN ORDINARIA**  
**15 y 18 DE SEPTIEMBRE DE 2017**

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
  - 3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS
    - 3.1.3 PRODUCTO NUEVO
    - 3.1.4 EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA ASOCIACIÓN
    - 3.1.5 EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA FORMA FARMACÉUTICA
    - 3.1.6 EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA CONCENTRACIÓN
    - 3.1.7 ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA
    - 3.1.9 MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN Y POSOLOGÍA
    - 3.1.12 INCLUSIÓN / EXCLUSIÓN DE MEDICAMENTOS VITALES
    - 3.1.13 UNIFICACIONES
    - 3.1.14 MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS
  - 3.2 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS
  - 3.3 ACLARACIONES

## DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

### 1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Jorge Eliecer Olarte Caro  
Jesualdo Fuentes González  
Manuel José Martínez Orozco  
Mario Francisco Guerrero Pabón  
Jose Gilberto Orozco Díaz  
Francisco Javier Sierra Esteban

Secretaria de la Sala Especializada de Medicamentos

Gicel Karina López González

### 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

Acta No. 01 de 2017 SEM Primera Parte

### 3. TEMAS A TRATAR

#### 3.1.3 PRODUCTO NUEVO

##### 3.1.3.1. ONIVYDE (IRINOTECAN LIPOSOME INJECTION) SOLUCIÓN INYECTABLE 5mg/5mL

Radicado : 2016019097 / 2016102843 / 2017021298  
Expediente : 20105680  
Fecha : 17/02/2017  
Interesado : Baxalta Colombia S.A.S  
Fabricante : Merrimack Pharmaceuticals, Inc.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora el recurso de reposición contra la Resolución 2017002141 del 23 de enero de 2017, con el fin de solicitar la reconsiderar la negación de la evaluación farmacológica e información para prescribir para el producto de la referencia. Para tal fin se presenta información de carácter

científico que soportan los resultados relevantes en cuanto a la sobrevida global, supervivencia libre de progresión t Efectos Adversos.

Adicionalmente que el régimen de ONIVYDE + 5-FU/LV es el único actualmente aprobado por la FDA en los Estados Unidos, el CHMP en la UE, y TGA en Australia en paciente s con cáncer de páncreas metastásico cuya enfermedad ha avanzado después de la terapia a base de gemcitabina.

En conclusión la totalidad de la evidencia proveniente de los datos clínicos y la calidad de vida y los actuales lineamientos de tratamiento de NCCN y ESMO presentan respaldo constante al uso de ONIVYDE en combinación con 5-FU/LV en pacientes con cáncer de páncreas metastásico que ha avanzado después de la terapia a base de gemcitibina y para los cuales no existe una opción alternativa de tratamiento eficaz.

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

### 3.1.4 EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA ASOCIACIÓN

#### 3.1.4.1 TRINOMIA 100mg/20 mg/10mg cápsulas duras TRINOMIA 100 mg/20 mg/5 mg cápsulas duras TRINOMIA 100 mg/20 mg/2,5 mg cápsulas duras

Expediente : 20130258  
Radicado : 2017098010  
Fecha : 12/07/2017  
Interesado : Ferrer Colombia S.A.S

Composición:

- Cada cápsula contiene 100 mg de ácido acetilsalicílico, 20 mg de atorvastatina (como 21,69 mg de atorvastatina cálcica trihidrato) y 10 mg de ramipril.
- Cada cápsula contiene 100 mg de ácido acetilsalicílico, 20 mg de atorvastatina (como 21,69 mg de atorvastatina cálcica trihidrato) y 5 mg de ramipril.
- Cada cápsula contiene 100 mg de ácido acetilsalicílico, 20 mg de atorvastatina (como 21,69 mg de atorvastatina cálcica trihidrato) y 2,5 mg de ramipril

Indicaciones: Prevención secundaria de accidentes cardiovasculares, como tratamiento de sustitución en pacientes adultos controlados de forma adecuada con las monocomponentes administrados concomitantemente en dosis terapéuticas equivalentes.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes, a otros salicilatos, a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), a cualquier otro inhibidor de la ECA (enzima de Conversión de la angiotensina) o a la tartrazina.

- Hipersensibilidad a la soja o a los cacahuets.
- En caso de antecedentes de crisis asmática u otra reacción alérgica al ácido salicílico y otros analgésicos/antiinflamatorios no esteroideos.
- Ulceras intestinales y gástricas agudas.
- Hemofilia y otros trastornos de la coagulación.
- Insuficiencia hepática y renal graves.
- Pacientes en hemodiálisis.
- Insuficiencia cardíaca grave.
- Tratamiento concomitante con metotrexato en dosis semanales iguales o superiores a 15 mg.
- Pacientes con pólipos nasales asociados al asma inducido o exacerbado por el ácido acetilsalicílico.
- Hepatopatía activa o elevaciones persistentes no explicadas de las transaminasas séricas que excedan en 3 veces el límite superior normal.
- Durante el embarazo y la lactancia y en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos fiables.
- Debido al riesgo de rabdomiólisis, tratamiento concomitante con tipranavir o ritonavir.
- Debido al riesgo de rabdomiólisis, tratamiento concomitante con ciclosporina.
- Antecedentes de angioedema (hereditario, idiopático o por angioedema previo con inhibidores de la ECA o antagonistas de los receptores de la angiotensina II [ARAI]).
- Tratamientos extracorpóreos que impliquen el contacto de la sangre con superficies de carga negativa.
- Estenosis bilateral significativa de la arteria renal o estenosis de la arteria renal en un solo riñón funcionante.
- No debe administrarse ramipril a pacientes hipotensos o hemodinámicamente inestables.
- Niños y adolescentes menores de 18 años. En niños menores de 16 años con fiebre, gripe o varicela, existe riesgo de síndrome de Reye

Precauciones y advertencias: Trinomia debe utilizarse solo como tratamiento de sustitución en pacientes controlados de forma adecuada con los monocomponentes administrados concomitantemente en dosis terapéuticas equivalentes.

Reacciones adversas: En las tablas siguientes se describen los efectos indeseables registrados con el ácido acetilsalicílico, atorvastatina y ramipril.

Tabla 3: Reacciones adversas registradas con ácido acetilsalicílico muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$ , a $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ 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)	
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b> Raras a muy raras:	- Se han notificado hemorragias graves que en algunos casos pueden ser potencialmente mortales, por ejemplo hemorragia cerebral, especialmente en pacientes con hipertensión arterial no controlada v/o tratamiento concomitante con anticoagulantes.

	- Se observan hemorragias como epistaxis, hemorragia gingival, hemorragia cutánea o hemorragia genitourinaria, con una posible prolongación del tiempo de coagulación (ver sección 4.4). Este efecto puede durar de 4 a 8 días tras la ingestión.
<b>Trastornos gastrointestinales</b> Muy frecuentes:	- Molestias gastrointestinales como pirosis, náuseas, vómitos, gastralgia y diarrea. - Hemorragia gastrointestinal menor (microhemorragia).
Poco frecuentes:	- Úlceras gastrointestinales. - Hemorragia gastrointestinal. - Anemia ferropénica por hemorragias gastrointestinales ocultas tras un uso a largo plazo. - Inflamación gastrointestinal.
Muy raras:	- Perforación de una úlcera gastrointestinal. Informe inmediatamente a su médico si observa heces negras o sangre en vómitos (signos de hemorragia gástrica grave).
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b> Frecuentes:	- Broncoespasmo paroxístico, disnea grave, rinitis, congestión nasal.
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	- Los síntomas de sobredosis pueden ser cefalea, mareos, hipoacusia, acúfenos y confusión mental (ver sección 4.9).
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b> Poco frecuentes:	- Reacciones cutáneas.
Muy raras:	- Eritema multiforme.
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b> Raras:	- Reacciones alérgicas de la piel, las vías respiratorias, el tubo digestivo y el sistema cardiovascular, sobre todo en pacientes asmáticos (con los siguientes posibles síntomas: reducción de la presión arterial, disnea, rinitis, congestión nasal, choque anafiláctico, edema de Quincke).
<b>Trastornos hepatobiliares</b> Muy raras:	- Elevación de los valores en las pruebas de función hepática.
<b>Trastornos renales y urinarios</b> Muy raras:	- Insuficiencia renal
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b> Muy raras:	- Hipoglucemia. - En dosis bajas, el ácido acetilsalicílico reduce la excreción de ácido úrico. En los pacientes predispuestos puede provocar crisis de gota.

### Ácido acetilsalicílico: interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas

- Tratamiento con anticoagulantes y trombolíticos: El ácido acetilsalicílico puede aumentar el riesgo de hemorragia si se toma antes o al mismo tiempo que un tratamiento anticoagulante y trombolítico. Por consiguiente, se vigilará a los pacientes en tratamiento anticoagulante y trombolítico para detectar signos de hemorragia interna y externa.
- Otros inhibidores de la agregación plaquetaria: Los inhibidores de la agregación plaquetaria como ticlopidina y clopidogrel pueden prolongar el tiempo de coagulación.
- Otros analgésicos/antiinflamatorios no esteroideos y antirreumáticos: Estos fármacos aumentan el riesgo de hemorragia y úlceras gastrointestinales.
- Glucocorticosteroides sistémicos (excepto la hidrocortisona como tratamiento sustitutivo en la enfermedad de Addison): Los glucocorticosteroides sistémicos aumentan el riesgo de hemorragias y úlceras gastrointestinales.
- Alcohol: El alcohol aumenta el riesgo de hemorragias y úlceras gastrointestinales.
- Digoxina: Los AINE aumentan las concentraciones plasmáticas de digoxina. Se recomienda la vigilancia de los niveles plasmáticos de digoxina durante el tratamiento concomitante o la interrupción de Trinomia.
- Antidiabéticos, incluida la insulina: La administración concomitante de Trinomia y antidiabéticos, incluida la insulina, aumenta el efecto hipoglucemiante de estos fármacos. Se recomienda el control de la glucemia.
- Metotrexato: Los salicilatos pueden desplazar al metotrexato de su unión a las proteínas del plasma y reducir su aclaramiento renal, lo que induce concentraciones plasmáticas tóxicas de metotrexato. Está contraindicado el tratamiento concomitante con metotrexato en dosis semanales iguales o superiores a 15 mg. Para dosis de metotrexato inferiores a 15 mg semanales, debe hacerse un seguimiento de la función renal y el hemograma, especialmente al inicio del tratamiento.
- Ácido valproico: Los salicilatos pueden desplazar al ácido valproico de las proteínas plasmáticas, lo que aumenta las concentraciones plasmáticas de ácido valproico.

- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): Los ISRS aumentan el riesgo de hemorragia, especialmente gastrointestinal, por sus efectos sinérgicos.
- Diuréticos: Los AINE pueden provocar insuficiencia renal aguda, sobre todo en pacientes deshidratados.

En caso de uso simultáneo de Trinitromina y diuréticos, se recomienda vigilar la adecuada hidratación de los pacientes.

- Uricosúricos: El tratamiento concomitante con Trinitromina reduce el efecto de los uricosúricos y aumenta las concentraciones plasmáticas de ácido acetilsalicílico al reducir su excreción.
- Inhibidores de la ECA: Aunque se ha descrito que el ácido acetilsalicílico puede disminuir el efecto beneficioso de los inhibidores de la ECA reduciendo la síntesis de las prostaglandinas vasodilatadoras, varios estudios han demostrado una interacción negativa de los inhibidores de la ECA con dosis altas de ácido acetilsalicílico (es decir, □ 325 mg), pero no con dosis bajas de ácido acetilsalicílico (es decir, □ 100 mg).
- Ibuprofeno: No hay pruebas concluyentes respecto al potencial de interacción cuando el ácido acetilsalicílico se combina con ibuprofeno a largo plazo, aunque algunos datos experimentales han demostrado una reducción del efecto sobre la agregación plaquetaria.
- Ciclosporina: Los AINE pueden aumentar la nefrotoxicidad de la ciclosporina debido a efectos mediados por las prostaglandinas renales. Se recomienda un seguimiento estrecho de la función renal, especialmente en pacientes ancianos.
- Vancomicina: El ácido acetilsalicílico puede aumentar el riesgo de ototoxicidad de la vancomicina.
- Interferón  $\alpha$ : El ácido acetilsalicílico puede reducir el efecto del interferón  $\alpha$ .
- Litio: Los AINE reducen la eliminación de litio, de manera que los niveles plasmáticos de este elemento pueden alcanzar valores tóxicos. No se recomienda el uso concomitante de litio y AINE. Si es necesaria tal combinación, deben vigilarse estrechamente las concentraciones plasmáticas de litio durante el inicio, el ajuste y la retirada del tratamiento.
- Antiácidos: Los antiácidos pueden aumentar la eliminación renal de salicilatos por alcalinización de la orina.

**Barbitúricos: El ácido acetilsalicílico aumenta los niveles plasmáticos de barbitúricos.**

- Zidovudina: El ácido acetilsalicílico puede aumentar los niveles plasmáticos de zidovudina, por inhibición competitiva de la glucuronidación o inhibiendo directamente el metabolismo microsomal hepático.
- Fenitoína: El ácido acetilsalicílico puede aumentar los niveles plasmáticos de fenitoína.
- Pruebas analíticas: El ácido acetilsalicílico puede alterar los resultados de los análisis siguientes.
- Sangre: Aumento (biológico) de transaminasas (ALT y AST), fosfatasa alcalina, amoniaco, bilirrubina, colesterol, creatina cinasa, digoxina, tiroxina libre, lactato deshidrogenasa (LDH), tiroxina unida a globulinas, triglicéridos, ácido úrico y ácido valproico; aumento (interferencia analítica) de glucosa, paracetamol y proteínas totales; disminución (biológica) de tiroxina libre, glucosa, fenitoína, TSH, TSH-RH, tiroxina, triglicéridos, triyodotironina, ácido úrico y aclaramiento de creatinina; disminución (interferencia analítica) de transaminasas (ALT), albúmina, fosfatasa alcalina, colesterol, creatina cinasa, lactato deshidrogenasa (LDH) y proteínas totales.
- Orina: Disminución (biológica) de estriol; disminución (interferencia analítica) de ácido 5-hidroxiindolacético, ácido 4-hidroxi-3-metoximandélico, estrógenos totales y glucosa.

Atorvastatina: interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas

- Efecto sobre atorvastatina de la coadministración de otros fármacos

Atorvastatina se metaboliza por la isoenzima 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4) y es un sustrato de proteínas transportadoras como por ejemplo el transportador OATP1B1 que favorece su captación hepática.

La administración concomitante de fármacos inhibidores de la CYP3A4 o las proteínas transportadoras puede elevar las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y el riesgo de miopatía. El riesgo también puede aumentar con la administración concomitante de atorvastatina y otros fármacos con potencial para inducir miopatía, como los derivados del ácido fíbrico y ezetimiba.

Inhibidores de la CYP3A4:

Los inhibidores potentes de la CYP3A4 han demostrado su capacidad para elevar sustancialmente las concentraciones de atorvastatina (véase la tabla 1 y la información específica a continuación). Debe evitarse en la medida de lo posible la coadministración de inhibidores potentes de la CYP3A4 (p. ej., ciclosporina, telitromicina, laritromicina, delavirdina, estiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol e inhibidores de las proteasas del VIH como ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc.). Si no puede evitarse la

coadministración de estos fármacos con atorvastatina, se recomienda realizar el apropiado seguimiento clínico del paciente.

Los inhibidores moderados de la CYP3A4 (p. ej., eritromicina, diltiazem, verapamilo y fluconazol) pueden aumentar las concentraciones de atorvastatina (véase la tabla 1). Se ha observado un aumento del riesgo de miopatía con el uso de eritromicina junto con estatinas. Aún no han concluido los estudios de interacción para evaluar los efectos de amiodarona o verapamilo con atorvastatina. Se sabe que tanto amiodarona como verapamilo inhiben la actividad de la CYP3A4 y coadministrados con atorvastatina pueden aumentar la exposición a atorvastatina. Por tanto, se recomienda un adecuado seguimiento clínico del paciente cuando se administre de forma concomitante con inhibidores moderados de la CYP3A4. Se recomienda un adecuado seguimiento clínico tras el inicio de la dosis del inhibidor o después de un ajuste de la misma. Inductores de la CYP3A4 La administración concomitante de atorvastatina con inductores de la citocromo P450 3A4 (p. ej., efavirenz, rifampicina, hipérico) puede inducir reducciones variables de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Debido al doble mecanismo de interacción de rifampicina (inducción de la CYP450 3A4 e inhibición del transportador OATP1B1 que favorece la captación por los hepatocitos) se recomienda la coadministración simultánea de atorvastatina y rifampicina, ya que la administración retardada de atorvastatina tras la administración de rifampicina se ha asociado a una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. El efecto de rifampicina sobre las concentraciones de atorvastatina en los hepatocitos es, sin embargo, desconocida y, si no puede evitarse su administración concomitante, debe realizarse un cuidadoso seguimiento de los pacientes para controlar la eficacia del tratamiento.

#### Inhibidores de las proteínas transportadoras

Los inhibidores de las proteínas transportadoras (p. ej., ciclosporina) pueden aumentar la exposición sistémica a atorvastatina. Se desconoce el efecto de la inhibición de los transportadores para la captación hepática sobre las concentraciones de atorvastatina en los hepatocitos. Si no puede evitarse su administración concomitante, debe realizarse un seguimiento clínico para controlar la eficacia del tratamiento.

Gemfibrozilo/derivados del ácido fibríco. El uso de fibratos en monoterapia se asocia en ocasiones a acontecimientos de carácter muscular, como rabdomiólisis. El riesgo de tales acontecimientos puede aumentar por el uso concomitante de derivados del ácido fibríco y atorvastatina. Si no puede evitarse su administración concomitante, debe realizarse un adecuado seguimiento de los pacientes.

El uso de ezetimiba en monoterapia se asocia en ocasiones a acontecimientos de carácter muscular, incluyendo rabdomiólisis. El riesgo de tales acontecimientos puede, por tanto, aumentar por el uso concomitante de ezetimiba y atorvastatina. Se recomienda un adecuado seguimiento clínico de estos pacientes.

#### Colestipol

Cuando se administró colestipol junto con atorvastatina, las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos se redujeron (aproximadamente un 25 %). Sin embargo, el efecto sobre los lípidos fue mayor cuando atorvastatina y colestipol se coadministraron que cuando se administró cualquiera de estos medicamentos en monoterapia.

#### Ácido fusídico

No se han realizado estudios de interacción entre atorvastatina y ácido fusídico. Al igual que con otras estatinas, en la experiencia posterior a la comercialización se han comunicado acontecimientos de carácter muscular, incluida rabdomiólisis, cuando se administró de forma concurrente atorvastatina y ácido fusídico.

No se conoce el mecanismo de esta interacción. Se seguirá adecuadamente a los pacientes y podría ser necesaria la suspensión temporal del tratamiento con atorvastatina.

- Efecto sobre otros fármacos de la coadministración de atorvastatina

#### Digoxina

Cuando se coadministraron 10 mg de atorvastatina con distintas dosis de digoxina, las concentraciones de digoxina en el estado estacionario aumentaron ligeramente. Deberá monitorizarse adecuadamente a los pacientes que toman digoxina.

#### Anticonceptivos orales

La coadministración de atorvastatina y anticonceptivos orales eleva las concentraciones plasmáticas de noretisterona y etinilestradiol.

#### Warfarina

En los estudios clínicos con pacientes que recibían tratamiento crónico con warfarina, la coadministración de 80 mg diarios de atorvastatina con warfarina redujo ligeramente (aproximadamente 1,7 segundos) el tiempo de protrombina durante los primeros 4 días de administración; los valores se normalizaron a los 15 días del tratamiento con atorvastatina. Aunque solo se han comunicado muy raros casos de interacciones con anticoagulante clínicamente significativas, en los pacientes que toman anticoagulantes cumarínicos se debe determinar el tiempo de protrombina tanto antes de iniciar el tratamiento con atorvastatina como frecuentemente durante el mismo, a fin de garantizar que no se altere.

significativamente este parámetro. Tras confirmar la estabilidad del tiempo de protrombina, sus valores pueden controlarse a los intervalos habitualmente recomendados para pacientes tratados con anticoagulantes cumarínicos. Si se interrumpe la administración de Trinomia, debe repetirse el mismo procedimiento. El tratamiento con atorvastatina no se ha asociado a hemorragias ni cambios en el tiempo de protrombina en pacientes que no toman anticoagulantes.

Ramipril: interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas

Combinaciones contraindicadas

Los tratamientos extracorpóreos que impliquen el contacto de la sangre con superficies de carga negativa, como diálisis o hemofiltración con ciertas membranas de alto flujo (p. ej., membranas de poliacrilonitrilo) y aféresis de lipoproteínas de baja densidad con sulfato de dextrano, por el aumento de riesgo de reacciones anafilactoides graves. Si se requiere dicho tratamiento, debe considerarse el uso de un tipo diferente de membrana de diálisis o una clase distinta de antihipertensivos.

Precauciones de uso

- Sales de potasio, heparina, diuréticos ahorradores de potasio y otros principios activos que aumenten la potasemia (como antagonistas de la angiotensina II, trimetoprima, tacrolimús): Puede producirse hiperpotasemia y, por consiguiente, es necesario vigilar estrechamente la potasemia.
- Antihipertensivos (p. ej., diuréticos) y otras sustancias que pueden disminuir la presión arterial (p. ej., nitratos, antidepresivos tricíclicos, anestésicos, ingestión aguda de alcohol, baclofeno, alfuzosina, doxazosina, prazosina, tamsulosina, terazosina): Se debe anticipar un aumento del riesgo de hipotensión.
- Simpaticomiméticos vasopresores y otras sustancias (p. ej., isoproterenol, dobutamina, dopamina, epinefrina) que pueden reducir el efecto antihipertensivo de ramipril: Se recomienda el control de la presión arterial.
- Alopurinol, inmunosupresores, corticosteroides, procainamida, citostáticos y otras sustancias que puedan alterar el hemograma: Aumento de la probabilidad de reacciones hematológicas.
- Sales de litio: Los inhibidores de la ECA pueden reducir la excreción de litio, por lo que puede aumentar la toxicidad de este elemento. Debe vigilarse la litemia.

Antidiabéticos, incluida la insulina: Pueden producirse reacciones hipoglucémicas. Se recomienda el control de la glucemia.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario: Adultos

Los pacientes actualmente controlados con dosis terapéuticas equivalentes de ácido acetilsalicílico, atorvastatina y ramipril pueden cambiar directamente a cápsulas de Trinomia.

Se iniciará el tratamiento bajo supervisión médica. Para la prevención cardiovascular, la dosis de mantenimiento de ramipril es de 10 mg una vez al día.

Población pediátrica

Trinomia está contraindicado en niños y adolescentes menores de 18 años.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal: La dosis diaria en pacientes con insuficiencia renal debe basarse en el aclaramiento de creatinina:

- Si el aclaramiento de creatinina es  $\geq 60$  ml/min, la dosis máxima diaria de ramipril es de 10 mg;
- Si el aclaramiento de creatinina está entre 30-60 ml/min, la dosis máxima diaria de ramipril es de 5 mg.

En pacientes sometidos a hemodiálisis o con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina  $<30$  ml/min), Trinomia está contraindicado.

Pacientes con insuficiencia hepática: Trinomia debe administrarse con precaución en caso de insuficiencia hepática. Se deben realizar pruebas de función hepática antes del inicio del tratamiento y regularmente durante el mismo. A los pacientes que desarrollen signos o síntomas indicativos de daño hepático se les deben realizar pruebas de función hepática. A los pacientes que desarrollen un aumento de los niveles de transaminasas se les debe realizar un seguimiento hasta que se resuelva la(s) anomalía(s). Si persiste un aumento de las transaminasas superior a 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN), se recomienda suspender el tratamiento con Trinomia. Además, la dosis máxima diaria de ramipril en estos pacientes es de 2,5 mg. En pacientes con insuficiencia hepática grave o activa, Trinomia está contraindicado.

Pacientes de edad avanzada

En pacientes ancianos y frágiles, el tratamiento debe iniciarse con precaución por un mayor riesgo de reacciones adversas.

Trinomia cápsulas duras se administra por vía oral.

Trinomia debe administrarse por vía oral como cápsula única diaria, preferiblemente después de una comida.

Trinomia debe tragarse con algún líquido. No debe masticarse ni aplastarse antes de tragar. La cápsula no debe abrirse. El sistema de cierre garantiza las propiedades farmacológicas de los fármacos activos. No se debe consumir zumo de pomelo mientras se tome Trinomia

Condición de venta: Venta con fórmula médica

#### Solicitud:

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

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Información para prescribir allegada mediante Radicado No. 2017098010

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica los conceptos previos entre otros el emitido mediante Acta No.17 de 2015, numeral 3.8.3. *“Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la asociación propuesta teniendo en cuenta la Norma Farmacológica 8.2.4.0.N40 en la cual se establece “No se aceptan asociaciones de hipolipemiantes con otros fármacos por no existir justificación terapéutica”.*

**Adicionalmente, la Sala no considera adecuada la asociación propuesta, teniendo en cuenta que si bien los principios activos pueden coincidir para un paciente en particular, estos pacientes requieren manejo y monitoreo individualizado desde el punto de vista farmacológico y terapéutico teniendo en cuenta las características multifactoriales de las enfermedades y de los pacientes a tratar”** adicionalmente la información allegada por el interesado no desvirtua lo conceptuado por la Sala previamente, dado que si bien la información aportada señala una mayor adherencia esta no se traduce en un mejor control de factores de riesgo tales como cifra de presión arterial, de colesterol y de colesterol LDL, ni en desenlaces de relevancia clínica tales **como eventos cardiovasculares o calidad de vida**

### 3.1.4.2 CARDANCOR® D

Expediente : 20119933  
Radicado : 2016174593 / 2017095063  
Fecha : 07/07/2017  
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 25mg de Carvedilol + 12.5mg de Hidroclorotiazida

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Para manejo de pacientes con Hipertensión arterial esencial que se han controlado con cada uno de los principios activos por separado en las concentraciones propuestas.

Contraindicaciones: Cardancor D se encuentra contraindicado en pacientes con bradicardia severa (menos de 45-50 latidos/min), shock cardiogénico, bloqueo de rama de segundo y tercer grado, enfermedad del nodo sinusal (incluyendo bloqueo sino-auricular), angina variante o de Prinzmetal (por vasoespasmo), insuficiencia cardíaca descompensada (clase IV NYHA) que requiera tratamiento inotrópico intra-venoso, hipotensión severa (presión arterial sistólica < 85 mm Hg). Hipertensión pulmonar, cor pulmonale. Antecedentes de enfermedad obstructiva de las vías aéreas, asma, alteración grave de las funciones hepática y renal, anuria.

Hipersensibilidad conocida al carvedilol, a la hidroclorotiazida, a las sulfamidas y derivados, o a alguno de los componentes inactivos del producto.

Hipopotasemia e hiponatremia refractarias. Hipercalcemia. Enfermedad de Addison. Administración concomitante con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAOs) o verapamilo y diltiazem por vía intravenosa. Diabetes mellitus descompensada.

Embarazo. Lactancia. Niños y adolescentes menores de 18 años.

Precauciones y advertencias: CARDANCOR D deberá administrarse con precaución en los pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardíaca congestiva bajo tratamiento con digitálicos e inhibidores de la enzima con-vertidora de la angiotensina (IECAs), ya que, tanto los digitálicos como el carvedilol pueden disminuir la conducción aurícula-ventricular.

En pacientes con bloqueo de rama, enfermedades arteriales periféricas en etapas avanzadas, alteración de la función renal (concentración de creatinina plasmática

> 1,8 mg/dl o clearance de creatinina  $\leq 30$  ml/min) o hipotensión postural, el carvedilol deberá ser administrado con cautela y bajo estricta supervisión médica.

Se debe tener precaución en pacientes con alteración de los niveles de glucosa, síndrome metabólico, o diabetes establecida.

Los pacientes con diabetes mellitus cuyas glucemias experimenten marcadas variaciones o los individuos sometidos a ayuno estricto requieren una supervisión médica particularmente cuidadosa; en estos casos, es necesario el monitoreo frecuente de los niveles de glucemia.

Los pacientes con psoriasis no deben recibir fármacos betabloqueantes, ya que pueden agravar los síntomas dermatológicos o inducir erupciones cutáneas (psoriasisiformes) y en casos con enfermedad de Raynaud puede ocurrir una exacerbación de los síntomas.

Con el uso de carvedilol, al igual que con otros betabloqueantes, existe la posibilidad de Un aumento de la sensibilidad frente a alérgenos o de reacciones anafilácticas severas.

Deberá tenerse en cuenta la posibilidad de disminución de la secreción lacrimal, ya que puede ocasionar molestias a los pacientes que utilizan lentes de contacto.

El carvedilol puede enmascarar los síntomas de una tirotoxicosis. Por su actividad betabloqueante, el tratamiento con carvedilol no debe interrumpirse abruptamente. La reducción debe ser gradual durante 7 a 10 días, especialmente cuando los pacientes presentan enfermedad isquémica. Es posible que se produzca hipopotasemia, por lo que puede ser necesario suplementar la dieta con potasio. Puede aumentar la glucemia en los diabéticos y aparecer fotosensibilidad.

La hipotensión y la hipopotasemia son más frecuentes en personas de edad avanzada. En tratamientos prolongados es conveniente controlar periódicamente el potasio, sodio y cloruro plasmáticos, así como la glucemia, la calcemia y la uricemia.

Se deberá utilizar con precaución en casos de enfermedad renal severa (puede precipitar azoemia y efectos acumulativos del fármaco), así como también en trastornos hepáticos, ya que las alteraciones hidroelectrolíticas pueden precipitar un coma hepático. Deberá evaluarse la relación beneficio/riesgo de su administración en presencia de diabetes mellitus, gota, hiperuricemia, antecedentes de lupus eritematoso, pancreatitis e hipercalcemia. No debe administrarse en casos de hipofunción de las glándulas suprarrenales (enfermedad de Addison). Los pacientes diabéticos pueden requerir un ajuste de las dosis de insulina o de agentes hipoglucemiantes. Puede aumentar el efecto antihipertensivo en el paciente sometido a simpatectomía. Las tiazidas deben ser

discontinuas previamente a la realización de pruebas para evaluar la función tiroidea.

Carcinogénesis, Mutagénesis, Trastornos de la Fertilidad: No se han evidenciado efectos tóxicos, carcinogénicos ni mutagénicos.

Embarazo: Hasta el presente no se han realizado suficientes estudios bien controlados con la asociación de carvedilol e hidroclorotiazida en mujeres embarazadas. Por lo tanto, no se recomienda la administración de Cardancor D durante el embarazo.

Lactancia: Carvedilol e hidroclorotiazida se excretan en la leche materna. En consecuencia, si se considera necesaria su administración, deberán instituirse métodos alternativos de alimentación infantil.

Uso Pediátrico: Hasta el presente no se establecieron niveles de seguridad y eficacia del uso de esta asociación en niños y adolescentes menores de 18 años.

Capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria: Dependiendo de la respuesta individual de cada paciente, la misma puede verse afectada. Esto puede ocurrir en mayor proporción al comienzo del tratamiento, al cambiar de dosis o de producto, o bajo el efecto del consumo concomitante de alcohol

Reacciones adversas:

Sistema Nervioso Central: Mareo, cefalea, cansancio (especialmente al comienzo del tratamiento o al aumentar la dosis), depresión, alteraciones del sueño, inquietud.

Aparato Cardiovascular: Bradicardia, hipotensión ortostática, síncope; edemas; raramente: bloqueo A.V, angina de pecho, alteración de la circulación periférica, agravamiento sintomático de la claudicación intermitente y del síndrome de Raynaud, empeoramiento de la insuficiencia cardíaca.

Aparato Respiratorio: Disnea, crisis asmáticas (especialmente en pacientes predispuestos); raramente: congestión nasal; sibilancias, síntomas pseudogripales.

Aparato Gastrointestinal: Náuseas, diarrea, dolor abdominal, vómitos; raras veces, constipación, pancreatitis, colestasis intrahepática, ictericia.

Piel y faneras: Reacciones alérgicas (exantema, urticarias, prurito, fotosensibilidad), reacciones liquenoides; casos aislados de: vasculitis necrotizante, psoriasis o exantema psoriasiformes (pocas semanas o hasta años después del comienzo del tratamiento).

Sistema Hematopoyético: Trombocitopenia, leucopenia, casos muy aislados de: agranulocitosis, anemia, púrpura, depresión medular.

Otras: Alteraciones visuales, dolor en miembros inferiores, secreción lagrimal disminuida; raramente: parestesias, irritación ocular, sequedad bucal, alteraciones de la micción, disfunción eréctil, aumento de peso, compromiso de la función renal (pudiendo llegar a insuficiencia renal), anafilaxia, fiebre.

Pruebas de Laboratorio: Hiperglucemia (especialmente en pacientes predispuestos), glucosuria, hipercolesterolemia, aumento de los lípidos sanguíneos, elevación de transaminasas séricas, hiperuricemia, hipopotasemia, hiponatremia, hipomagnesemia; casos aislados de: alcalosis hipoclorémica, hipercalcemia

Interacciones:

Antihipertensivos en general: Puede verse potenciado el efecto hipotensor y eventualmente la reducción de la frecuencia cardíaca.

Rifampicina: Puede disminuir la disponibilidad sistémica del carvedilol y su efecto hipotensor.

Clonidina: Riesgo de crisis hipertensivas. Deberá controlarse minuciosamente la tensión arterial al inicio de la administración concomitante. Suspender en forma gradual, preferentemente el betabloqueante primero.

Nifedipina: La administración concomitante con carvedilol puede ocasionar un descenso brusco de la presión arterial.

Agentes bloqueantes de los canales de calcio (verapamilo, diltiazem u otros fármacos antiarrítmicos): Cuando se administren conjuntamente con carvedilol, se aconseja el monitoreo de la presión arterial y el control electrocardiográfico, ante el riesgo de hipotensión, bradicardia o alteraciones del ritmo cardíaco. Evitar la administración intravenosa de antagonistas del calcio y fármacos antiarrítmicos simul-táneamente con carvedilol.

Digoxina: Pueden elevarse las concentraciones plasmáticas de la digoxina.

Insulina y/o hipoglucemiantes orales: Los efectos de la insulina y de los hipoglucemiantes orales pueden verse potenciados.

Tranquilizantes (barbitúricos, fenotiazinas), antidepresivos tricíclicos, vasodilatadores y alcohol: Pueden potenciar la acción hipotensora del carvedilol.

**Anestésicos:** El carvedilol puede potenciar los efectos cardíacos de los anestésicos, especialmente el inotropismo negativo. Si un paciente debe ser sometido a una anestesia debe informar al profesional acerca del tratamiento con carvedilol.

Si se usan concomitantemente con un diurético tiazídico, los siguientes fármacos pueden interactuar con el mismo:

Alcohol, Barbitúricos, Narcóticos: Pueden potenciar la hipotensión ortostática. Corticosteroides, ACTH: Puede aumentar el déficit de electrolitos, en especial la hipopotasemia. Aminas presoras: Puede disminuir la respuesta a las mismas, pero no lo suficiente para impedir su uso.

Relajantes musculares no despolarizantes: Puede aumentar la sensibilidad a los mismos. Litio: Aumenta el riesgo de toxicidad del litio.

AINEs: los AINEs pueden disminuir los efectos diurético, natriurético y antihipertensivo de los diuréticos

Vía de administración: Oral

**Dosificación y Grupo etario:** Las dosis deberán adaptarse según criterio médico al cuadro clínico y a la respuesta del paciente. Como posología media de orientación se recomienda:

Dosis inicial: 1/2 comprimido de Cardancor D por la mañana, durante 2 días.

Dosis de mantenimiento: 1 comprimido de Cardancor D por día, por la mañana.

**Modo de Administración:** Los comprimidos se deben ingerir sin masticar, con un poco de agua, con o sin alimentos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017007056 emitido mediante Acta No. 08 de 2017, numeral 3.1.4.4, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la Evaluación farmacológica de la Nueva Asociación para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 08 de 2017, numeral 3.1.4.4, ya que los estudios clínicos adicionales presentados son insuficientes para sustentar la asociación e inadecuados en

cuanto a que no corresponden con la asociación solicitada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia.

### 3.1.4.3. CLORURO DE BENZALCONIO / CLORHIDRATO DE LIDOCAÍNA

Expediente : 20120425  
Radicado : 2016179165 / 2017095064  
Fecha : 07/07/2017  
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S.

Composición: Cada 100mL contiene 0.13g de Cloruro de Benzalconio + 2.5g de Clorhidrato de Lidocaína

Forma farmacéutica: Loción en spray

Indicaciones: Alivio sintomático de heridas de poca extensión, cortes, raspaduras, picaduras de insectos que se acompañan de dolor y/o ardor. Cloruro de Benzalconio / Clorhidrato de Lidocaína es para uso externo exclusivamente, apto para utilizar en niños mayores de 2 años, adolescentes y adultos.

Contraindicaciones: Alergia a alguno de los componentes de la fórmula. No utilizar en menores de 2 años.

Precauciones y advertencias: No aplicar en grandes cantidades sobre lesiones que afecten una gran superficie corporal o en zonas con ampollas. Evitar el contacto con oídos y boca. No inhalar.

Embarazo y lactancia: consulte con su médico antes de utilizar este producto. Si en 48 horas la lesión no remite o empeora consultar al médico

Reacciones adversas: Eventualmente puede presentarse irritación, ardor o prurito en la zona de aplicación o bien rash cutáneo, urticaria o angioedema por reacción alérgica.

Interacciones: El Cloruro de Benzalconio es incompatible con jabones y detergentes.

Vía de administración: Tópica

Dosificación y Grupo etario: Niños mayores de 2 años, adolescentes y adultos  
Limpiar la zona afectada y aplicar una pequeña cantidad del producto sobre la

lesión a tratar 1 a 3 veces por día. Luego de que el producto se seque, puede cubrirse la zona afectada con una gasa o un apósito estéril. Utilizar durante 7 a 10 días. Uso externo

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017007058 emitido mediante Acta No. 08 de 2017, numeral 3.1.4.5, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva asociación.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 08 de 2017, numeral 3.1.4.5., ya que no aporta los estudios solicitados y el interesado reconoce que no existen estos estudios, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia.

### 3.1.5 EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA FORMA FARMACÉUTICA

#### 3.1.5.1 IBUPROFENO INFUSIÓN 800 MG/200 ML

Expediente : 20121004

Radicado : 2016183742

Fecha : 28/06/2017

Interesado : Corporación de Fomento Asistencial del Hospital Universitario San Vicente de Paúl - CORPAUL

Composición: Cada 20mL contiene 800mg de Ibuprofeno Equivalente a 1368 mg de Ibuprofeno lisinato

Forma farmacéutica: Solución inyectable intravenosa

Indicaciones: Antipiretico y Analgésico para manejo del dolor leve a moderado.

Analgésico para el manejo del dolor agudo y postoperatorio complementario a la terapia con opioides

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. Contraindicado en tratamiento del dolor perioperatorio en cirugía de revascularización o bypass coronario (CABG). Enfermedad cardíaca congénita, en

la cual la administración de Ibuprofeno puede afectar la permeabilidad del ducto arterioso y por ende el abastecimiento de oxígeno a los pulmones y el flujo sanguíneo sistémico.

Precauciones y advertencias: Ibuprofeno 800mg/200mL debe ser usado con precaución en pacientes con alguna enfermedad cardiovascular conocida o con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, historia de úlcera péptica o sangrado gastrointestinal, enfermedad hepática o síntomas de hipertensión y falla cardíaca. En estos pacientes usar la dosis efectiva más baja por el menor periodo de tiempo posible para reducir el riesgo de aparición de reacciones adversas graves. Evitar el uso en tercer trimestre de embarazo y lactancia. Insuficiencia renal grave (Depuración de creatinina <30 ml/min)-insuficiencia hepática moderada. El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. Usar con precaución

Reacciones adversas:

Para la evaluación de los efectos adversos se tienen como referencia las siguientes frecuencias:

Muy frecuentes = 1/10

Frecuentes entre 1/100 y menos de 1 / 10

Poco frecuentes entre 1/1000 y menos de 1 / 100

Raras entre 1/ 10000 y menos de 1 / 1000

Muy raras menor de 1 / 10000

No conocida. No se puede establecer en base de datos disponibles.

Los efectos adversos más frecuentemente observados son de tipo gastrointestinal. Úlcera péptica, perforación y hemorragia gastrointestinal, podría ocurrir especialmente en pacientes de edad avanzada También se han notificado náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, dispepsia, dolor abdominal, melenas, hematemesis, estomatitis ulcerativa, exacerbación de colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. Con menor frecuencia se ha observado gastritis. El riesgo de sangrado gastrointestinal depende de la dosis y la duración del tratamiento. En asociación con AINEs se ha informado de presencia de edema, hipertensión e insuficiencia cardíaca.

Trastornos cardíacos y vasculares

Se han notificado edema, hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca en asociación con el tratamiento con AINEs. Datos procedentes de ensayos clínicos sugieren que el uso de ibuprofeno, a dosis altas (2.400 mg diarios) y en tratamientos prolongados, se puede asociar a un moderado aumento del riesgo de acontecimientos aterotrombóticos (por ejemplo, infarto de miocardio o ictus). Por otra parte, los estudios epidemiológicos no sugieren que las dosis bajas de

ibuprofeno (p.e 1.200 mg diarios) se asocien con un aumento del riesgo de infarto de miocardio. Parece existir una mayor predisposición por parte de los pacientes con hipertensión o trastornos renales a sufrir retención hídrica.

#### Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raros: anemia, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia, agranulocitosis. Los primeros signos pueden ser fiebre, dolor de garganta, heridas superficiales en la boca, estado pseudo-gripal, lasitud severa, hemorragias nasales y sangrado de la piel. En tratamientos largos se deben realizar análisis de sangre regularmente.

#### Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: fatiga o somnolencia, dolor de cabeza, mareos.

Poco frecuentes: insomnio, agitación, irritabilidad o cansancio.

Raros: parestesia.

Muy raros: En la mayor parte de los casos en los que se han notificado meningitis aséptica durante el tratamiento con ibuprofeno, el paciente sufría alguna forma de enfermedad autoinmune (como lupus eritematoso sistémico u otras enfermedades del colágeno) lo que suponía un factor de riesgo. Los síntomas de la meningitis aséptica: rigidez de cuello, dolor de cabeza, náusea, vómitos, fiebre o confusión. Los pacientes con enfermedades autoinmunes (SLE, enfermedades del tejido conectivo) parecen estar predispuestos.

#### Trastornos oculares

Poco frecuentes: alteraciones visuales.

Raros: ambliopía tóxica reversible.

#### Trastornos del oído y del laberinto

Frecuentes: vértigo.

Poco frecuentes: tinnitus.

Raros: trastornos auditivos.

#### Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: pirosis, dolor abdominal, náuseas, vómitos, flatulencia, diarrea, estreñimiento y leves pérdidas de sangre a nivel gastrointestinal que pueden causar anemia en casos excepcionales. Poco frecuentes: estomatitis ulcerosa, úlceras gastrointestinales, potencialmente con sangrado y perforación. Estomatitis ulcerativa, exacerbación de colitis y enfermedad de Crohn, gastritis.

Raros: estenosis esofágica, exacerbación de enfermedad diverticular, colitis hemorrágica inespecífica. Si se produjera hemorragia gastrointestinal podría ser causa de anemia y hematemesis.

Muy raros: esofagitis, pancreatitis, estenosis intestinal y estenosis diafragmática.

#### Trastornos renales y urinarios

Raros: daño tisular renal (necrosis papilar), especialmente en tratamientos largos, aumentando la concentración de ácido úrico en sangre.

Muy raros: reducción de la excreción urinaria y formación de edemas, especialmente en pacientes con hipertensión arterial o insuficiencia renal, síndrome nefrótico, nefritis intersticial que puede acompañarse de insuficiencia renal aguda. Por tanto, la función renal debe controlarse regularmente.

#### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: erupción cutánea.

Poco frecuentes: urticaria, prurito, púrpura (incluida la púrpura alérgica), rash cutáneo.

Muy raros: reacciones vesiculares, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis tóxica epidérmica (síndrome de Lyell). Alopecia. Reacciones de fotosensibilidad y vasculitis alérgica. En casos excepcionales, pueden ocurrir infecciones graves de la piel y complicaciones leves de los tejidos blandos durante una infección de varicela.

#### Infecciones e infestaciones

Muy raros: exacerbaciones de inflamaciones relacionadas con infecciones (p.e. desarrollo de fascitis necrotizante) coincidiendo con el uso de antiinflamatorios no esteroideos. Esto posiblemente se deba al mecanismo de acción de los antiinflamatorios no esteroideos. Si los signos de una infección ocurren o empeoran durante el uso de ibuprofeno, se recomienda que los pacientes acudan al médico sin retraso. Se debe investigar si procede el tratamiento antibiótico.

#### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: asma, broncoespasmo, disnea y sibilancias.

#### Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: angioedema, rinitis, broncoespasmo, reacciones de hipersensibilidad con rash cutáneo y urticaria, así como ataques de asma (posiblemente con disminución de la presión arterial).

Raros: reacción anafiláctica. En caso de reacción de hipersensibilidad generalizada grave puede aparecer hinchazón de cara, lengua y laringe, broncoespasmo, asma, taquicardia, hipotensión y shock.

Muy raros: lupus eritematoso sistémico, reacciones de hipersensibilidad graves. Puede aparecer edema, inflamación en la lengua, inflamación de la parte interna de la laringe con constricción de las vías aéreas, dificultad respiratoria, palpitaciones y disminución de la presión arterial que puede poner en peligro la vida del paciente.

#### Trastornos hepato biliares

Raros: ictericia, disfunción hepática, daño hepático, especialmente a largo plazo, y hepatitis aguda. Frecuencia desconocida: insuficiencia hepática.

#### Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: insomnio, ansiedad, intranquilidad. Raros: reacciones psicóticas, nerviosismo, irritabilidad, confusión o desorientación y depresión.

#### Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Raros: rigidez del cuello

#### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Dolor y sensación de quemazón en el lugar de inyección, de carácter leve. Cansancio. Frecuencia no conocida: Reacciones en el lugar de inyección, incluyendo inflamación, hematoma o hemorragia. En muy raros casos podrían verse agravadas las inflamaciones asociadas a infecciones.

Interacciones: Anticoagulantes: El riesgo de hemorragia gastrointestinal aumenta cuando se administra concomitantemente antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y Heparina o Warfarina.

Diuréticos: El Ibuprofeno puede reducir el efecto natriurético de Furosemida y Tiazidas. Durante tratamiento con AINES se recomienda monitorizar eficiencia diurética o signos de insuficiencia renal.

Acido acetilsalicílico u otros AINES: No se recomienda el uso concomitante de Acido acetilsalicílico u otros AINES con Ibuprofeno, ya que la unión a proteínas por parte de este último, aumentando la probabilidad de que se desencadenen efectos adversos.

Inhibidores de la enzima convertidora de Angiotensina (IECA): El uso concomitante de medicamentos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina e Ibuprofeno, puede causar la disminución del efecto antihipertensivo del IECA debido a inhibición de la síntesis de prostaglandinas renales.

Metotrexato: En general, los AINES reducen el aclaramiento del Metotrexato, lo que resulta en niveles séricos más altos y prolongados de este último. Además, el uso concomitante de los AINES y Metotrexato aumenta el riesgo de sangrado gastrointestinal en pacientes con trombocitopenia inducida por el Metotrexato.

Inhibidores de la recaptación de Serotonina: La administración concomitante de AINES e inhibidores de la recaptación de Serotonina puede aumentar el riesgo de trastornos gastrointestinales, ulceraciones y sangrado.

**Litio:** El uso concomitante de Ibuprofeno y Litio puede causar toxicidad debido a aumento en los niveles plasmáticos de litio por disminución del aclaramiento renal debido a acción del Ibuprofeno. Este fenómeno se atribuye a la inhibición de prostaglandina renal por efecto del AINEs.

**Corticoesteroides:** El uso concomitante de corticoesteroides e Ibuprofeno puede aumentar el riesgo de sangrado gastrointestinal y la aparición de úlceras gástricas

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

<b>Dosis - Administración / Adultos</b>				
<b>Dosis:</b> 400 - 800 mg		<b>Dosis:</b> 200 - 400 mg		
<b>Indicación:</b> Analgésico para el manejo del dolor agudo y postoperatorio complementario a la terapia con opioides. (1,2,3,4,5,6,7)		<b>Indicación:</b> Antipiretico y Analgésico para manejo del dolor leve a moderado. (5,7)		
Administrar de 400 a 800 mg por vía intravenosa cada 6 horas según sea necesario, sin sobrepasar una dosis diaria máxima de 3200 mg		Administrar 400 mg por vía intravenosa seguidos por 400 mg cada 4 a 6 horas o de 100 mg a 200 mg cada 4 horas según sea necesario, sin sobrepasar la dosis diaria máxima de 1200 mg.		
En los ensayos clínicos revisados, el producto de referencia es administrado por vía intravenosa durante 30 minutos y en estudios de fase IV ha sido bien tolerado cuando se administra en un periodo de 5 a 10 minutos.				
<b>Dosis - Administración / Niños</b>				
<b>Para manejo del dolor y la fiebre (2)</b>				
Edad	Dosis	Intervalo de dosificación	Tiempo de infusión	Dosis máxima diaria
12 años a 17 años	400 mg	Cada 4 a 6 horas	10 minutos	2400 mg

**Condición de venta: Uso Institucional**

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017007076 emitido mediante Acta No. 08 de 2017, numeral 3.1.5.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la Evaluación Farmacológica nueva forma farmacéutica para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 08 de 2017, numeral 3.1.5.1., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia. Adicionalmente, la Sala considera que la concentración de 800 mg es incesariamente alta para un efecto analgésico para la mayoría de los pacientes y de esta manera podría prestarse para mal uso o aumentar los riesgos de errores de medicación, maxime si se tiene en cuenta las recomendaciones de inicio con dosificaciones más bajas las cuales se satisfacen con concentraciones de 200 y 400 mg.

### 3.1.5.2 SULFATO DE ZINC POPS

Expediente : 20130232  
Radicado : 2017097695  
Fecha : 12/07/2017  
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición:  
Cada Sachet contiene 20mg de Sulfato de Zinc

Forma farmacéutica: Gránulos para vía oral

Indicaciones: Coadyuvante en el manejo de la diarrea persistente en niños. Tratamiento y prevención de los estados de deficiencia comprobada de zinc en situaciones de riesgo

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes

Precauciones y advertencias: Si los síntomas persisten consulte a su médico.

Debe usarse con precaución en pacientes con alteraciones renales. La administración prolongada puede provocar anemia por deficiencia de cobre y neutropenia, debido a la competencia del zinc y el cobre, a la hora de ser absorbidos por el tracto gastrointestinal

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas debido a sus excipientes.

Reacciones adversas: Los efectos adversos más frecuentes del sulfato de zinc, administrado por vía oral se presentan en el tracto gastrointestinal; incluyen dolor abdominal, dispepsia, náuseas, vómito, diarrea, irritación gástrica y gastritis.

Interacciones: Los suplementos de zinc pueden reducir la absorción de cobre, fluoroquinolonas, hierro, penicilinas, tetraciclinas y Dolutegravir.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario: Niños mayores de 6 meses y adultos: 20 mg/día (1 Sachet de 20 mg/día) por vía oral, después de los alimentos.

Grupo etario: > de 6 meses

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

- Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica
- Evaluación farmacológica de nueva concentración
- Inserto allegado mediante Radicado No. 2017097695

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

**Composición:**

**Cada Sachet contiene 20mg de Sulfato de Zinc**

**Forma farmacéutica: Gránulos para vía oral**

**Indicaciones: Coadyuvante en el manejo de la diarrea persistente en niños. Tratamiento y prevención de los estados de deficiencia comprobada de zinc en situaciones de riesgo**

**Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes**

**Precauciones y advertencias: Si los síntomas persisten consulte a su médico.**

Debe usarse con precaución en pacientes con alteraciones renales. La administración prolongada puede provocar anemia por deficiencia de cobre y neutropenia, debido a la competencia del zinc y el cobre, a la hora de ser absorbidos por el tracto gastrointestinal

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas debido a sus excipientes.

**Reacciones adversas:** Los efectos adversos más frecuentes del sulfato de zinc, administrado por vía oral se presentan en el tracto gastrointestinal; incluyen dolor abdominal, dispepsia, náuseas, vómito, diarrea, irritación gástrica y gastritis.

**Interacciones:** Los suplementos de zinc pueden reducir la absorción de cobre, fluoroquinolonas, hierro, penicilinas, tetraciclinas y Dolutegravir.

**Vía de administración:** Oral

**Dosificación y Grupo etario:** Niños mayores de 6 meses y adultos: 20 mg/día (1 Sachet de 20 mg/día) por vía oral, después de los alimentos.

**Grupo etario:** > de 6 meses

**Norma farmacológica:** 10.3.0.0.N50

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe allegar el inserto, ya que en la información remitida no se encuentra.

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

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

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

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

Forma farmacéutica: Granulado recubierto en sobre

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

Levetiracetam Juste está indicado como terapia concomitante:

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

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

Precauciones y Advertencias:

Insuficiencia renal:

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

Suicidio:

Se han notificado casos de suicidio, intento de suicidio y pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con fármacos antiepilépticos (incluyendo levetiracetam). Un metanálisis de ensayos controlados con placebo

aleatorizados, con medicamentos antiepilépticos ha mostrado un pequeño aumento del riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo.

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

Población pediátrica:

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

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

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

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

Lista tabulada de reacciones adversas

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

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia			
	Muy frecuente	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	---	---	Infección
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	---	---	Trombocitopenia, leucopenia	Pancitopenia, neutropenia, agranulocitosis
Trastornos del sistema inmunológico	---	---	---	Reacción de hipersensibilidad al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), hipersensibilidad (incluyendo angioedema y anafilaxis)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	---	Anorexia	Pérdida de peso, aumento de peso	Hiponatremia
Trastornos psiquiátricos	---	Depresión, hostilidad/agresividad, ansiedad <sup>1</sup> , insomnio, nerviosismo/irritabilidad	Intento de suicidio <sup>1</sup> , ideación suicida, alteraciones psicóticas <sup>1</sup> , comportamiento anormal, alucinaciones, cólera, estado confusional, ataque de pánico, inestabilidad emocional/cambios de humor, agitación.	Suicidio completado, trastornos de la personalidad, pensamiento anormal.
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia, cefalea	Convulsión, trastorno del equilibrio, mareo, letargo, temblor	Amnesia, deterioro de la memoria, coordinación anormal/ataxia, parestesia <sup>1</sup> , alteración de la atención	Coreoatetosis, discinesia, hipercinesia
Trastornos oculares	---	---	Diplopia,	---

			borrosa	
<u>Trastornos del oído y del laberinto</u>	---	Vértigo	---	---
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>	---	Tos	---	---
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	---	Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, vómitos, náuseas	---	Pancreatitis
<u>Trastornos hepatobiliares</u>	---	---	Pruebas anormales de la función hepática	Fallo hepático, hepatitis
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>	---	Rash	Alopecia <sup>1</sup> , prurito, eczema,	Necrosis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u>	---	---	Debilidad muscular, mialgia	---
<u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u>	---	Astenia/fatiga	---	---
<u>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</u>	---	---	Lesión	---

**Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas:**

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

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

**Población pediátrica:**

En pacientes de 1 mes a menos de 4 años de edad, un total de 190 pacientes han sido tratados con levetiracetam en los ensayos de extensión abierta y controlados con placebo. Sesenta de estos pacientes fueron tratados con levetiracetam en los ensayos controlados con placebo. En pacientes de 4-16 años de edad, un total de 645 pacientes han sido tratados con levetiracetam en los ensayos controlados con placebo y de extensión abierta. 233 de estos pacientes fueron tratados con

levetiracetam en los ensayos controlados con placebo. En ambos rangos de edad pediátricos, estos datos se complementan con la experiencia post-comercialización del uso de levetiracetam.

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

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

Un estudio de seguridad pediátrica doble ciego controlado con placebo con diseño de no inferioridad ha evaluado los efectos cognitivos y neuropsicológicos de levetiracetam en niños de 4 a 16 años de edad con crisis de inicio parcial. Se concluyó que levetiracetam no era diferente (no era inferior) a placebo con respecto al cambio en la puntuación de base en la escala “Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite” en la población por protocolo. Los resultados relacionados con la función emocional y el comportamiento, medidos de forma estandarizada y sistemática usando un instrumento validado (cuestionario CBCL de Achenbach), indicaron un empeoramiento del comportamiento agresivo en los pacientes tratados con levetiracetam.

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

### Medicamentos antiepilépticos:

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

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

### Probenecid:

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

### Metotrexato:

Se ha notificado que la administración concomitante de levetiracetam y metotrexato disminuye el aclaramiento de metotrexato, lo que conduce a un aumento/prolongación de la concentración plasmática de metotrexato a niveles potencialmente tóxicos. Se deben vigilar cuidadosamente los niveles plasmáticos de metotrexato y levetiracetam en pacientes tratados de forma concomitante con estos dos medicamentos.

### Anticonceptivos orales y otras interacciones farmacocinéticas:

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

### Laxantes:

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

### Alimentos y alcohol:

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

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

### Dosificación y Grupo Etario:

#### Posología:

#### Monoterapia en adultos y adolescentes mayores de 16 años

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

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

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

### Poblaciones especiales:

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

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

### Supresión del tratamiento:

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

Insuficiencia renal:

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


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

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

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

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

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

Grupo	Aclaramiento de creatinina (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dosis y frecuencia
		

Normal	> 80	500 a 1.500 mg dos veces al día
Leve	50-79	500 a 1.000 mg dos veces al día
Moderada	30-49	250 a 750 mg dos veces al día
Grave	< 30	250 a 500 mg dos veces al día
Pacientes con enfermedad renal terminal bajo diálisis <sup>(1)</sup>	---	500 a 1.000 mg una vez al día <sup>(2)</sup>

(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 m<sup>2</sup> se puede estimar a partir de la determinación de la creatinina sérica (mg/dl) para adolescentes jóvenes, niños y lactantes utilizando la siguiente fórmula (fórmula Schwartz):

Altura (cm) x ks

CLcr (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) = -----

Creatinina sérica (mg/dl)

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

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

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

- (1) Levetiracetam solución oral se debe utilizar para administrar dosis por debajo de 250mg, para administrar dosis que no sean múltiplo de 250mg cuando la recomendación de la dosis no se alcanza tomando varios sobres
- (2) Se recomienda una dosis de carga de 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) en el primer día de tratamiento con levetiracetam.
- (3) Se recomienda una dosis de carga de 15 mg/kg (0,15 ml/kg) en el primer día de tratamiento con levetiracetam
- (4) Después de la diálisis se recomienda una dosis suplementaria de 3,5 a 7 mg/kg (0,035 a 0,07 ml/kg).
- (5) Después de la diálisis se recomienda una dosis suplementaria de 5 a 10mg/kg (0,05 a 0,10 ml/kg).

#### Insuficiencia hepática:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. En pacientes con insuficiencia hepática grave, el aclaramiento de creatinina puede subestimar el grado de insuficiencia renal. Por lo tanto, se recomienda una reducción del 50 % de la dosis de mantenimiento diario cuando el aclaramiento de creatinina es  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ .

#### Población pediátrica:

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

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

#### Monoterapia:

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

No hay datos disponibles.

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

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

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

Se debe utilizar la dosis menor eficaz.

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

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

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

Forma de administración:

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

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

Cada sobre es para una sola dosis.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

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

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

**3.1.5.4. RELIVIAN XR® 25 mg CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA  
RELIVIAN XR® 50 mg CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA  
RELIVIAN XR® 100 mg CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA  
RELIVIAN XR® 200 mg CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA**

Expediente : 20111854  
Radicado : 2016092079/2017022135  
Fecha : 20/02/2017  
Interesado : Stendhal Colombia S.A.S.  
Fabricante : Catalent Pharma Solutions, LLC

**Composición:**

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

Forma farmacéutica: Cápsulas de liberación prolongada

**Indicaciones:**

- Crisis epilépticas de inicio parcial y tónico-clónicas generalizadas:  
Las cápsulas de Relivian XR® (topiramato) de liberación prolongada están indicadas como monoterapia inicial en pacientes de 10 años de edad y mayores con crisis epilépticas de inicio parcial o tónico-clónicas generalizadas y como terapia adyuvante en pacientes de 6 años de edad y mayores con crisis epilépticas de inicio parcial o tónico-clónicas generalizadas. No se ha establecido la seguridad ni la efectividad en pacientes en quienes se haya cambiado a la monoterapia desde un esquema anterior con otros fármacos anticonvulsivos.
- Síndrome de Lennox-Gastaut:  
Las cápsulas Relivian XR® (topiramato) de liberación prolongada están indicadas como tratamiento adyuvante en pacientes de 6 años de edad y

mayores con crisis epilépticas asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut

- Migraña:  
Relivian XR<sup>®</sup> (25 mg, 50 mg y 100 mg) está indicado en el tratamiento profiláctico de la migraña en adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores

#### Contraindicaciones:

Relivian XR<sup>®</sup> está contraindicado en pacientes:

- Con consumo reciente de alcohol (es decir, 6 horas antes o 6 horas después de la administración de Relivian XR<sup>®</sup>).
- Con acidosis metabólica que tomen metformina concomitante.

#### Precauciones y Advertencias:

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

#### Reacciones Adversas:

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

- Miopía aguda y cierre secundario del ángulo
- Oligohidrosis e hipertermia
- Acidosis metabólica

- Comportamiento y pensamientos suicidas
- Reacciones adversas cognitivas/neuropsiquiátricas
- Toxicidad fetal
- Retiro de fármacos antiepilépticos
- Hiperamonemia y encefalopatía (con y sin uso concomitante de ácido valproico) Cálculos renales
- Hipotermia con uso concomitante de ácido valproico
- Parestesia
- Defectos del campo visual

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

### Experiencia en estudios clínicos

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

### Reacciones adversas observadas en estudios de monoterapia

#### Adultos de 17 años de edad en adelante

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

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

### Pacientes pediátricos de 10 a 16 años de edad

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

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

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

Sistema corporal/ Reacción adversa	Dosificación de topiramato de liberación inmediata (mg / día	
	50 (n =160)	400 (n=159)
Trastornos generales del cuerpo completo		
Astenia	4	6
Dolor de pierna	2	3
Dolor precordial	1	2
Trastornos del sistema nervioso central y periférico		

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

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

**Trastornos del sistema  
respiratorio**

Sistema corporal/ Reacción adversa	Dosificación de topiramato de liberación inmediata (mg / día	
	50 (n =160)	400 (n=159)
Bronquitis	3	4
Rinitis	2	4
Disnea	1	2
Trastornos cutáneos y de los apéndices		
Erupción cutánea	1	4
Prurito	1	4
Acné	2	3
Trastornos de los sentidos, otros		
Alteración del gusto	3	5
Trastornos del sistema urinario		
Cistitis	1	3
Cálculos renales	0	3
Infección de vías urinarias	1	2
Disuria	0	2
Frecuencia de la micción	0	2

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

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

Sistema corporal/ Reacción adversa	Dosis de topiramato de liberación inmediata (mg/día)	
	50 (n =57)	400 (n=57)
<b>Trastornos generales sistémicos</b>		
Fiebre	0	9
<b>Trastornos del sistema nervioso central y periférico</b>		
Parestesia	2	16
<b>Trastornos del sistema gastrointestinal</b>		
Diarrea	5	11
<b>Trastornos metabólicos y nutricionales</b>		
Disminución de peso	7	21
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		
Anorexia	11	14
Problemas de estado de ánimo	2	11
Problemas de concentración/atención	4	9
Problemas cognitivos NOS	0	7
Nerviosismo	4	5
<b>Trastornos de mecanismos de defensa</b>		
Infección viral	4	9
Infección	2	7
<b>Trastornos del sistema respiratorio</b>		
Infección de vías respiratorias	16	18

Sistema corporal/ Reacción adversa	Dosis de topiramato de liberación inmediata (mg/día)	
	50 (n =57)	400 (n=57)
superiores		
Rinitis	2	7
Bronquitis	2	7
Sinusitis	2	5
Trastornos cutáneos y de los apéndices		
Alopecia	2	5

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

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

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

Las reacciones adversas asociadas con el uso de topiramato a dosis de 5 mg/kg/día a 9 mg/kg/día en estudios controlados en pacientes pediátricos con crisis epilépticas de inicio parcial, crisis epilépticas tónico-clónicas generalizadas primarias, o síndrome de Lennox-Gastaut que se observaron en mayor frecuencia

en los pacientes tratados con topiramato fueron: fatiga, somnolencia, anorexia, nerviosismo, dificultad de concentración/atención, dificultad con la memoria, reacción agresiva y pérdida de peso (ver tabla 7).

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

Aproximadamente, el 28% de 1757 adultos con epilepsia que recibieron topiramato a dosis de 200 mg a 1600 mg al día en los estudios clínicos, interrumpieron el tratamiento debido a las reacciones adversas; un paciente pudo haber reportado más de una reacción adversa. Estas reacciones adversas fueron: aletargamiento psicomotor (4.0%), dificultad con la memoria (3,2%), fatiga (3,2%), confusión (3,1%), somnolencia (3,2%), dificultad de concentración/atención (2,9%), anorexia (2,7%), depresión (2,6%), vértigo (2,5%), disminución de peso (2,5%), nerviosismo (2,3%), ataxia (2,1%) y parestesia (2,0%). Aproximadamente, el 11% de 310 pacientes pediátricos que recibieron topiramato en dosis de hasta 30 mg/kg/día interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas asociadas con la suspensión del tratamiento incluyen: crisis epilépticas agravadas (2.3%), dificultad de concentración/atención (1,6%), problemas de lenguaje (1,3%), trastorno de la personalidad (1,3%) y somnolencia (1,3%).

Incidencia en estudios clínicos controlados de epilepsia- terapia adyuvante--crisis epilépticas de inicio parcial, crisis epilépticas tónico-clónicas generalizadas primarias y síndrome de Lennox-Gastaut

La tabla 4 enumera reacciones adversas que se produjeron en al menos el 1% de los adultos tratados con 200 a 400 mg al día de topiramato en estudios controlados y que fueron numéricamente más frecuentes a estas dosis que en los pacientes tratados con placebo. En general, la mayoría de los pacientes que experimentaron reacciones adversas durante las primeras ocho semanas de estos estudios ya no las experimentaron para su última visita. En la tabla 7 se enumeran las reacciones adversas que se produjeron en al menos el 1% de los pacientes pediátricos tratados con 5 mg/kg a 9 mg/kg de topiramato en estudios controlados.

que fueron numéricamente más frecuentes que en los pacientes tratados con placebo.

Otras reacciones adversas observadas durante los estudios doble ciego de tratamiento adyuvante para epilepsia

Otras reacciones adversas que se produjeron en más de 1% de los adultos tratados con 200 mg a 400 mg de topiramato en estudios de epilepsia controlados con placebo, pero con frecuencia igual o mayor en el grupo de placebo fueron: cefalea, lesión, ansiedad, erupción cutánea, dolor, crisis epilépticas agravadas, tos, fiebre, diarrea, vómitos, debilidad muscular, insomnio, trastorno de la personalidad, dismenorrea, infección de vías respiratorias superiores y dolor ocular.

Tabla 4. Incidencia de las reacciones adversas en estudios de epilepsia con terapia adyuvante controlados con placebo en adultos <sup>a, b, c</sup>

Sistema corporal/ reacción adversa <sup>c</sup>	Dosis de topiramato		
	Placebo (n=291)	200-400 mg (n=183)	600-1000 mg (n=414)
<b>Trastornos generales</b>			
Fatiga	13	15	30
Astenia	1	6	3
Dolor de espalda	4	5	3
Dolor precordial	3	4	2
Síntomas similares a influenza	2	3	4
Dolor de pierna	2	2	4
Bochornos	1	2	1
<b>Alergia</b>	1	2	3

Sistema corporal/ reacción adversa <sup>c</sup>	Dosis de topiramato		
	Placebo (n=291)	200-400 mg (n=183)	600-1000 mg (n=414)
Edema	1	2	1
Ozocrocia	0	1	0
Escalofríos	0	1	<1
<b>Trastornos del sistema nervioso central y periférico</b>			
Mareos	15	25	32
Ataxia	7	16	14
Trastornos del habla o problemas relacionados con el habla	2	13	11
Parestesia	4	11	19
Nistagmo	7	10	11
Temblores	6	9	9
Problemas de lenguaje	1	6	10
Coordinación anormal	2	4	4
Hipoestesia	1	2	1
Marcha anormal	1	3	2
Contracciones musculares involuntarias	1	2	2
Estupor	0	2	1
Vértigo	1	1	2
<b>Trastornos del sistema gastrointestinal</b>			

Sistema corporal/ reacción adversa <sup>c</sup>	Dosis de topiramato		
	Placebo (n=291)	200-400 mg (n=183)	600-1000 mg (n=414)
Náusea	8	10	12
Dispepsia	6	7	6
Dolor abdominal	4	6	7
Estreñimiento	2	4	3
Gastroenteritis	1	2	1
Boca seca	1	2	4
Gingivitis	<1	1	1
Trastornos GI	<1	1	0
<b>Trastornos auditivos y vestibulares</b>			
Disminución de la audición	1	2	1
<b>Trastornos metabólicos y nutricionales</b>			
Disminución de peso	3	9	13
<b>Trastornos del sistema musculoesquelético</b>			
Mialgia	1	2	2
Dolor esquelético	0	1	0
<b>Trastornos hemorrágicos, plaquetarios y de la coagulación</b>			
Epistaxis	1	2	1
<b>Trastornos psiquiátricos</b>			
Somnolencia	12	29	28
Nerviosismo	6	16	19

Sistema corporal/ reacción adversa <sup>c</sup>	Dosis de topiramato		
	Placebo (n=291)	200-400 mg (n=183)	600-1000 mg (n=414)
Aletargamiento psicomotor	2	13	21
Dificultad con la memoria	3	12	14
Anorexia	4	10	12
Confusión	5	11	14
Depresión	5	5	13
Dificultad con la concentración/at ención	2	6	14
Problemas de estado de ánimo	2	4	9
Agitación	2	3	3
Reacciones agresivas	1	3	3
Carga emocional	1	3	3
Problemas cognitivos	1	3	3
Disminución de la libido	1	2	<1
Apatía	1	1	3
Despersonalización	1	1	2

Sistema corporal/ reacción adversa <sup>c</sup>	Dosis de topiramato		
	Placebo (n=291)	200-400 mg (n=183)	600-1000 mg (n=414)
<b>Trastornos reproductivos femeninos</b>			
Dolor de mama	2	4	0
Amenorrea	1	2	2
Menorragia	0	2	1
Trastornos de la menstruación	1	2	1
<b>Trastornos reproductivos masculinos</b>			
Trastornos prostáticos	<1	2	0
<b>Trastornos de mecanismos de defensa</b>			
Infección	1	2	1
Infección viral	1	2	<1
Candidiasis	<1	1	0
<b>Trastornos del sistema respiratorio</b>			
Faringitis	2	6	3
Rinitis	6	7	6
Sinusitis	4	5	6
Disnea	1	1	2
<b>Trastornos cutáneos y de los apéndices</b>			
Trastornos de la piel	<1	2	1
Incremento en el sudor	<1	1	<1
Erupción cutánea, eritemat	<1	1	<1

Sistema corporal/ reacción adversa <sup>c</sup>	Dosis de topiramato		
	Placebo (n=291)	200-400 mg (n=183)	600-1000 mg (n=414)
osa			
Otros trastornos de sentidos especiales y otros			
Alteración del gusto	0	2	4
Trastornos del sistema urinario			
Hematuria	1	2	<1
Infección de vías urinarias	1	2	3
Frecuencia de la micción	1	1	2
Incontinencia urinaria	<1	2	1
Orina anormal	0	1	<1
Trastornos de la visión			
Visión anormal	2	13	10
Diplopía	5	10	10
Trastornos de leucocitos y del sistema reticuloendotelial			
Leucopenia	1	2	1

<sup>a</sup> Los pacientes en estos estudios de tratamiento adyuvante recibieron de 1 a 2 medicamentos antiepilépticos concomitantes además de topiramato o placebo.

<sup>b</sup> Los valores representan el porcentaje de pacientes que reportaron una reacción adversa determinada. Es posible que los pacientes hayan reportado más de una reacción adversa durante el estudio y pueden incluirse en más de una categoría de reacción adversa.

c Las reacciones adversas reportadas por al menos 1% de los pacientes en el grupo de topiramato de 200 mg a 400 mg al día y fueron más comunes que en el grupo de placebo.

Reacciones adversas observadas en los estudios de tratamiento adyuvante en adultos con crisis epilépticas de inicio parcial (estudio 7)

El estudio 7 fue un estudio doble ciego, aleatorizado, de terapia adyuvante, controlado con placebo, de grupos paralelos, con 3 brazos de tratamiento: 1) placebo; 2) topiramato de 200 mg al día, con una dosis inicial de 25 mg al día, con incrementos de 25 mg al día cada semana durante 8 semanas hasta alcanzar la dosis de mantenimiento de 200 mg; y 3) de topiramato de 200 mg al día, con una dosis inicial de 50 mg al día, que se incrementó a 50 mg al día cada semana durante 4 semanas hasta que se alcanzara la dosis de mantenimiento de 200 mg al día. Todos los pacientes se mantuvieron con carbamazepina concomitante con o sin otro medicamento antiepiléptico.

La incidencia de reacciones adversas (tabla 5) no difirió significativamente entre los 2 esquemas de topiramato. Debido a que las frecuencias de las reacciones adversas reportadas en este estudio fueron notablemente menores a las reportadas en los estudios previos para epilepsia, no se pueden comparar directamente con los datos obtenidos en otros estudios.

Tabla 5. Incidencia de las reacciones adversas en el estudio 7<sup>a, b, c</sup>

Sistema corporal/ reacción adversa	Dosis de topiramato (mg / día)	
	50 (n =92)	400 (n=171)
<b>Trastornos generales sistémicos</b>		
Fatiga	4	9
Dolor precordial	1	2
<b>Trastornos cardiovasculares, generales</b>		
Hipertensión	0	2
<b>Trastornos del sistema nervioso central y periférico</b>		
Parestesia	2	9
Mareos	4	7

Sistema corporal/ reacción adversa	Dosis de topiramato (mg / día)	
	50 (n =92)	400 (n=171)
Temblores	2	3
Hipoestesia	0	2
Calambres en las piernas	0	2
Problemas de lenguaje	0	2
Trastornos del sistema gastrointestinal		
Dolor abdominal	3	5
Estreñimiento	0	4
Diarrea	1	2
Dispepsia	0	2
Sequedad de boca	0	2
Trastornos auditivos y vestibulares		
Acúfenos	0	2
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Disminución de peso	4	8
Trastornos psiquiátricos		
Somnolencia	9	15
Anorexia	7	9
Nerviosismo	2	9
Dificultad con la concentración/atención	0	5
Insomnio	3	4
Dificultad con la memoria	1	2
Reacción agresiva	0	2
Trastornos del sistema respiratorio		
Rinitis	0	4
Trastornos del sistema urinario		

Sistema corporal/ reacción adversa	Dosis de topiramato (mg / día)	
	50 (n =92)	400 (n=171)
Cistitis	0	2
Trastornos de la visión		
Diplopía	0	2
Visión anormal	0	2

<sup>a</sup> Los pacientes en estos estudios de tratamiento adyuvante recibieron de 1 a 2 medicamentos antiepilépticos concomitantes además de topiramato o placebo.

<sup>b</sup> Los valores representan el porcentaje de pacientes que reportaron una reacción adversa determinada. Es posible que los pacientes hayan reportado más de una reacción adversa durante el estudio y pueden incluirse en más de una categoría de reacción adversa.

<sup>c</sup> Las reacciones adversas reportadas por al menos 2% de los pacientes en el grupo de topiramato de 200 mg al día y fueron más comunes que en el grupo de placebo.

Tabla 6. Incidencia (%) de las reacciones adversas relacionadas con la dosis de estudios de tratamiento adyuvante controlados con placebo en adultos con crisis epilépticas de inicio parcial (estudios 2 -7)<sup>a</sup>

Reacción adversa	Placebo (n=216)	Dosis de topiramato (mg/día)		
		200 mg (n=45)	400 (n=68)	600 mg (n=414)
Fatiga	13	11	12	30
Nerviosismo	7	13	18	19
Dificultad para concentrarse/atención	1	7	9	14
Confusión	4	9	10	14
Depresión	6	9		

Reacción adversa	Placebo (n=216)	Dosis de topiramato (mg/día)		
		200 mg (n=45)	400 (n=68)	600 mg (n=414)
Anorexia	4	4	6	12
Problemas de lenguaje	<1	2	9	10
Ansiedad	6	2	3	10
Problemas del estado de ánimo	2	0	6	9
Disminución de peso	3	4	9	13

<sup>a</sup> No se realizaron estudios de respuesta a la dosis para otras indicaciones en adultos o pediátricas.

Tabla 7. Incidencia (%) de las reacción adversa en estudios de epilepsia de tratamiento adyuvante controlados con placebo en pacientes pediátricos (de 2 a 16 años) <sup>a, b, c</sup> (estudio 8)

Sistema corporal/ reacción adversa	Placebo (n=101)	Topiramato (n=98)
Trastornos generales		
Fatiga	5	1
Lesión	13	1
Reacción alérgica	1	2
Dolor de espalda	0	1
Palidez	0	1
Trastornos cardiovasculares, generales		
Hipertensión	0	1
Trastornos del sistema nervioso central y periférico		
Marcha anormal	5	8
Ataxia	2	6

Sistema corporal/ reacción adversa	Placebo (n=101)	Topiramato (n=98)
Hipercinesia	4	5
Mareo	2	4
Trastornos del habla/problemas relacionados con el habla	2	4
Hiporreflexia	0	2
Crisis epilépticas tónico-clónicas	0	1
Incontinencia fecal	0	1
Parestesias	0	1
Trastornos del sistema gastrointestinal		
Náusea	5	6
Incremento de saliva	4	6
Estreñimiento	4	5
Gastroenteritis	2	3
Disfagia	0	1
Flatulencia	0	1
Reflujo gastroesofágico	0	1
Glositis	0	1
Hiperplasia en encías	0	1
Trastornos del ritmo y frecuencia cardiaca		
Bradicardia	0	1
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Disminución de peso	1	9
Sed	1	2
Hipoglucemia	0	1
Aumento de peso	0	1
Trastornos sanguíneos, de plaquetas y coagulación		

Sistema corporal/ reacción adversa	Placebo (n=101)	Topiramato (n=98)
Púrpura	4	8
Epistaxis	1	4
Hematoma	0	1
Incremento de protrombina	0	1
Trombocitopenia	0	1
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		
Somnolencia	16	26
Anorexia	15	24
Nerviosismo	7	14
Trastorno de personalidad (problemas de conducta)	9	11
Problemas de concentración / atención	2	10
Reacción agresiva	4	9
Insomnio	7	8
Dificultad con la memoria	0	5
Confusión	3	4
Aletargamiento psicomotor	2	3
Incremento del apetito	0	1
Neurosis	0	1
<b>Trastornos reproductivos femeninos</b>		
Leucorrea	0	2
<b>Trastornos de los mecanismos de resistencia</b>		
Infección viral	3	7
<b>Trastornos del sistema respiratorio</b>		
Neumonía	1	5
Trastorno respiratorio	0	1
<b>Trastornos cutáneos y de apéndices</b>		

Sistema corporal/ reacción adversa	Placebo (n=101)	Topiramato (n=98)
Trastorno cutáneo	2	3
Alopecia	1	2
Dermatitis	0	2
Hipertrichosis	1	2
Erupción cutánea eritematosa	0	2
Eczema	0	1
Seborrea	0	1
Decoloración de la piel	0	1
Trastornos del sistema urinario		
Incontinencia urinaria	2	4
Nicturia	0	1
Trastornos de la visión		
Anomalía ocular	1	2
Visión anormal	1	2
Diplopía	0	1
Lagrimo anormal	0	1
Miopía	0	1
Trastornos de leucocitos y del sistema reticuloendotelial		
Leucopenia	0	2

<sup>a</sup> Los pacientes en estos estudios de terapia adyuvante recibieron de 1 a 2 medicamentos antiepilépticos concomitantes además de topiramato o placebo.

<sup>b</sup> Los valores que representan el porcentaje de pacientes que reportaron una reacción adversa determinada. Es posible que los pacientes hayan reportado más de una reacción adversa durante el estudio y pueden incluirse en más de una categoría de reacción adversa.

<sup>c</sup> Las reacciones adversas reportadas por al menos 1% de los pacientes de los pacientes tratados con topiramato y ocurrió más frecuentemente en pacientes tratados con topiramato que en pacientes tratados con placebo.

## Anomalías de laboratorio

### El topiramato disminuye el bicarbonato sérico

El tratamiento con topiramato de liberación inmediata se asocia con cambios en varios analitos de laboratorio clínicos en estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo. Se deben anticipar efectos similares con el uso de Relivian XR®.

Los estudios controlados de tratamiento con topiramato adyuvante de adultos de las crisis epilépticas de inicio parcial mostraron una mayor incidencia de una franca disminución de fósforo sérico (6% con topiramato, 2% con placebo), un incremento notable de la fosfatasa alcalina sérica (3% con topiramato, 1% con placebo) y la disminución de potasio sérico (0.4% con topiramato, 0.1% con placebo). La significancia clínica de estas alteraciones no se ha establecido claramente.

Los cambios en los resultados clínicos de laboratorio (incremento de creatinina, BUN, fosfatasa alcalina, proteínas totales, recuento total de eosinófilos y disminución de potasio) se han observado en un programa investigacional clínico en pacientes pediátricos muy jóvenes (2 años y menores) que se han tratado con topiramato adyuvante para crisis epilépticas de inicio parcial (*véase Uso en poblaciones específicas*).

El tratamiento con topiramato produjo un cambio incrementado relacionado con la dosis de creatinina sérica de concentraciones normales en las determinaciones iniciales a concentraciones mayores al final de los 4 meses de tratamiento en pacientes adolescentes (de 12 años a 16 años) en un estudio doble ciego, controlado con placebo. La incidencia de estos cambios anormales fue del 4% para placebo, el 4% para 50 mg, y 18% para 100 mg.

El tratamiento con topiramato con o sin ácido valproico concomitante (VPA) puede causar hiperamonemia con o sin encefalopatía (*ver Advertencias y precauciones*).

## Migraña

### Adultos

En cuatro estudios clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de grupos paralelos de profilaxis de la migraña, las reacciones adversas con topiramato de liberación inmediata fueron de intensidad leve o moderada. La mayoría de las reacciones adversas ocurrieron más frecuentemente durante el periodo de titulación que durante el periodo de mantenimiento.

Las reacciones adversas más comúnmente observadas con el uso de 100 mg de topiramato en los estudios controlados de profilaxis de migraña predominantemente en adultos que se observaron con una incidencia mayor ( $\geq 5\%$ ) que en el grupo placebo fueron: parestesia, anorexia, disminución de peso, alteración del gusto, diarrea, dificultad con la memoria, hipoestesia y náusea (ver tabla 8). La tabla 8 incluye las reacciones adversas reportadas en los pacientes en estudios clínicos controlados con placebo en los que la incidencia en cualquier grupo de tratamiento con topiramato fue al menos del 2% y mayor que en los pacientes con placebo.

Tabla 8 Incidencia de las reacciones adversas que surgieron con el tratamiento en los estudios clínicos de migraña controlados con placebo en los que la incidencia fue  $\geq 2\%$  en cualquier grupo de topiramato y mayor que la frecuencia en los pacientes tratados con placebo\*§

Sistema corporal/ Reacción adversa	Placebo (n=445)	Dosis de topiramato (mg/día)		
		50 (n=235)	100 (n=386)	200 (n=514)
Trastornos generales sistémicos				
Fatiga	11	14	15	19
Lesión	7	9	6	6
Astenia	1	<1	2	2
Fiebre	1	1	1	2
Síntomas semejantes a la influenza	<1	<1	<1	2
Alergia	<1	2	<1	<1
Trastornos del sistema nervioso central y periférico				
Parestesias	6	35	51	49
Mareo	10	8	9	12

Sistema corporal/ Reacción adversa	Placebo (n=445)	Dosis de topiramato (mg/día)		
		50 (n=235)	100 (n=386)	200 (n=514)
Hipoestesia	2	6	7	8
Problemas del lenguaje	2	7	6	7
Contracciones musculares involuntarias	1	2	2	4
Ataxia	<1	1	2	1
Trastornos del habla/problemas relacionados al habla	<1	1	<1	2
Trastornos del aparato digestivo				
Náusea	8	9	13	14
Diarrea	4	9	11	11
Dolor abdominal	5	6	6	7
Dispepsia	3	4	5	3
Boca seca	2	2	3	5
Vómito	2	1	2	3
Gastroenteritis	1	3	3	2
Trastornos de la audición y vestibulares				
Tinnitus	1	<1	1	2
Trastornos metabólicos y de la nutrición				
Disminución de peso	1	6	9	11
	<1	2		

Sistema corporal/ Reacción adversa	Placebo (n=445)	Dosis de topiramato (mg/día)		
		50 (n=235)	100 (n=386)	200 (n=514)
Sed				
Trastornos del sistema músculo esquelético				
Artralgia	2	7	3	1
Neoplasias				
Neoplasias	<1	2	<1	<1
Trastornos psiquiátricos				
Anorexia	6	9	15	14
Somnolencia	5	8	7	10
Dificultad con la memoria	2	7	7	11
Dificultad para concentrarse/poner atención	2	3	6	10
Insomnio	5	6	7	6
Ansiedad	3	4	5	6
Problemas del ánimo	2	3	6	5
Depresión	4	3	4	6
Nerviosismo	2	4	4	4
Confusión	2	2	3	4
Lentitud psicomotora	1	3	2	4
Libido disminuido	1	1	1	2
Depresión agravada	1	1	2	2
Depresión agravada	1	2	2	1
Depresión agravada	1	<1	2	2

Sistema corporal/ Reacción adversa	Placebo (n=445)	Dosis de topiramato (mg/día)		
		50 (n=235)	100 (n=386)	200 (n=514)
Agitación				
Problemas cognitivos				
Trastornos reproductivos (femeninos)				
Trastornos menstruales	2	3	2	2
Trastornos reproductivos (masculinos)				
Eyaculación precoz	0	3	0	0
Trastornos de los mecanismos de resistencia				
Infección viral	3	4	4	3
Otitis media	<1	2	1	1
Trastornos del aparato respiratorio				
Infección de vías respiratorias superiores	12	13	14	12
Sinusitis	6	10	6	8
Faringitis	4	5	6	2
Tos	2	2	4	3
Bronquitis	2	3	3	3
Disnea	2	1	3	2
Rinitis	1	1	2	2
Trastornos de la				

Sistema corporal/ Reacción adversa	Placebo (n=445)	Dosis de topiramato (mg/día)		
		50 (n=235)	100 (n=386)	200 (n=514)
piel y anexos	2	4	2	2
Prurito				
Trastornos de los sentidos especiales (otros)				
Alteración del gusto	1	15	8	12
Pérdida del gusto	<1	1	1	2
Trastornos del sistema urinario				
Infección de vías urinarias	2	4	2	4
Cálculo renal	0	0	1	2
Trastornos de la visión				
Visión anormal	<1	1	2	3
Visión borrosa†	2	4	2	4
Conjuntivitis	1	1	2	1

\* Los valores representan el porcentaje de pacientes que reportaron alguna reacción adversa dada. Los pacientes pudieron haber reportado más de una reacción adversa durante el estudio y pudieron haberse incluido en más de una categoría de reacción adversa.

§ Incluye 35 adolescentes de 12 a menos de 16 años de edad.

† La visión borrosa fue el término más común considerado como visión anormal. Se incluyó visión borrosa que fue responsable de >50% de las reacciones codificadas como visión anormal, un término preferido.

De los 1135 pacientes expuestos al topiramato en los estudios controlados con placebo, el 25% discontinuaron debido a reacciones adversas en comparación con el 10% de los 445 pacientes con placebo. Las reacciones adversas asociadas a la discontinuación del tratamiento en los pacientes tratados con topiramato

incluyeron parestesias (7%), fatiga (4%), náusea (4%), dificultad para concentrarse/poner atención (3%), insomnio (3%), anorexia (2%) y mareo (2%).

Los pacientes tratados con topiramato presentaron reducciones medias porcentuales del peso corporal dependientes de la dosis. Este cambio no se observó en el grupo con placebo. Los cambios medios de 0%, -2%, -3% y -4% se observaron en el grupo placebo y en los grupos de 50, 100 y 200 mg de topiramato, respectivamente.

La tabla 9 muestra las reacciones adversas dependientes de la dosis. Varias reacciones adversas del sistema nervioso central, incluyendo algunas que representaron disfunción cognitiva, estuvieron relacionadas a la dosis. Las reacciones adversas relacionadas a las dosis más comunes fueron parestesias, fatiga, náusea, anorexia, mareo, dificultad con la memoria, diarrea, disminución de peso e hipoestesia.

Tabla 9. Incidencia (%) de las reacciones adversas relacionadas a la dosis de los estudios de migraña controlados con placebo\*§

Reacción adversa	Placebo (n=445)	Dosis de topiramato (mg/día)		
		50 (n=235)	100 (n=386)	200 (n=514)
Parestesias	6	35	51	49
Fatiga	11	14	15	19
Náusea	8	9	13	14
Anorexia	6	9	15	14
Mareo	10	8	9	12
Disminución de peso	1	6	9	11
Problemas con la memoria	2	7	7	11
Diarrea	4	9	11	11
Dificultad para concentrarse/poner atención	2	3	6	10
Somnolencia	5	8	7	10

Reacción adversa	Dosis de topiramato (mg/día)			
	Placebo (n=445)	50 (n=235)	100 (n=386)	200 (n=514)
Hipoestesia	2	6	7	8
Ansiedad	3	4	5	6
Depresión	4	3	4	6
Problemas del ánimo	2	3	6	5
Boca seca	2	2	3	5
Confusión	2	2	3	4
Contracciones musculares involuntarias	1	2	2	4
Visión anormal	<1	1	2	3
Cálculo renal	0	0	1	2

\* La incidencia de reacciones adversas en el grupo de 200 mg/día fue  $\geq 2\%$  que la incidencia en el grupo de placebo y de 50 mg/día.

§ Incluye 35 adolescentes de 12 a menos de 16 años de edad.

#### Adolescentes de 12 a 17 años de edad

En 5 estudios aleatorizados, doble ciego, controlado con placebo de grupo paralelos, de profilaxis de migraña, la mayoría de las reacciones adversas con topiramato fueron leves o moderadas. La mayoría de las reacciones adversas ocurrieron con más frecuencia durante el periodo de titulación que durante el periodo de mantenimiento. Entre las reacciones adversas de inicio durante la titulación, aproximadamente la mitad persistieron en el periodo de mantenimiento.

En 4 estudios de dosis fija, doble ciego de profilaxis de migraña en adolescentes tratados con topiramato, las reacciones adversas más comúnmente asociadas con el uso de 100 mg de topiramato que se observaron con una incidencia mayor ( $\geq 5\%$ ) que en el grupo placebo fueron: parestesias, infección de vías respiratorias superiores, anorexia y dolor abdominal (ver la tabla 10). La tabla 10 muestra las reacciones adversas de los estudios fundamentales en adolescentes (estudio 3

que demuestra la eficacia de topiramato, ver Estudios clínicos en la sección de Farmacocinética y farmacodinamia) en los que 103 pacientes adolescentes

tratados con placebo, 50 mg ó 100 mg de topiramato y tres estudios realizados predominantemente en adultos en los que había 49 pacientes adolescentes (12 a 17 años) tratados con placebo, 50 mg, 100 mg ó 200 mg de topiramato. La tabla 9 también muestra las reacciones adversas en adolescentes en los estudios controlados de migraña cuando la incidencia en un grupo de dosis de topiramato fue de al menos 5% o más que la incidencia con el placebo. Muchas de las reacciones adversas mostradas en la tabla 10 tienen una relación dependiente de la dosis.

Tabla 10. Incidencia (%) de las reacciones adversas de aparición durante el tratamiento en al menos el 5% o más que la incidencia de los adolescentes (12-17 años) con placebo en cualquiera de los grupos de topiramato de liberación inmediata en los estudios acumulados y doble ciegos de migraña\*<sup>§†</sup>

Reacción adversa	Placebo (n=45)	Dosis de topiramato (mg/día)		
		50 (n=46)	100 (n=48)	200 (n=13)
<b>Trastornos generales</b>				
Alergia	0	0	4	8
Fatiga	7	7	8	15
Fiebre	2	4	6	0
Dolor de pierna	0	2	2	8
<b>Trastornos del sistema nervioso central y periférico</b>				
Mareo	4	4	6	0
Dolor de cabeza	2	2	4	8
Problema de lenguaje	2	0	0	15
Contracciones musculares involuntarias	0	0	0	8
Parestesia	7	20	19	38
<b>Trastornos</b>				

Reacción adversa	Placebo (n=45)	Dosis de topiramato (mg/día)		
		50 (n=46)	100 (n=48)	200 (n=13)
endocrinos	0	0	0	8
Hipertiroidismo				
Trastornos del sistema gastrointestinal				
Dolor abdominal	9	7	15	15
Diarrea	0	2	2	8
Náusea	4	4	8	0
Trastornos metabólicos y nutricionales				
Edema de faringe	0	0	0	8
Disminución de peso	2	7	4	31
Trastornos de las plaquetas, sangrado y de la coagulación				
Epistaxis	0	2	2	8
Trastornos psiquiátricos				
Anorexia	4	9	10	15
Ansiedad	0	0	0	8
Dificultad para la concentración/ atención	0	0	2	15
Dificultad con la memoria	2	0	0	8
Insomnio	2	9	2	0
Problemas del	4	2	2	8
	0	2	0	8

Reacción adversa	Placebo (n=45)	Dosis de topiramato (mg/día)		
		50 (n=46)	100 (n=48)	200 (n=13)
ánimo	2	2	6	15
Enlentecimiento psicomotor				
Somnolencia				
Trastornos del mecanismo de resistencia				
Infección viral	4	4	8	15
Otitis media	0	0	0	8
Trastornos del sistema respiratorio				
Tos	0	7	2	0
Laringitis	0	0	0	8
Rinitis	2	7	6	8
Sinusitis	2	9	4	15
Infección de vías respiratorias superiores	11	26	23	23
Trastornos de la piel y anexos				
Erupción cutánea eritematosa	0	0	0	8
Trastornos de los sentidos y otros				
Alteración del gusto	2	2	6	8
Trastornos de la visión	4	7	4	0

Reacción adversa	Placebo (n=45)	Dosis de topiramato (mg/día)		
		50 (n=46)	100 (n=48)	200 (n=13)
Conjuntivitis				

\* Se incluyeron también 35 pacientes adolescentes de 12 a menos de 16 años de edad en la evaluación de las reacciones adversas con los adultos (tablas 11 y 12).

§ La incidencia se basa en el número de sujetos que presentaron al menos 1 evento adverso, no en el número de eventos.

† Se incluyeron 3 estudios clínicos.

En los estudios clínicos doble ciego y controlados con placebo, las reacciones adversas causaron la discontinuación del tratamiento en 8% de los pacientes tratados con placebo en comparación con 6% de los pacientes tratados con topiramato de liberación inmediata. Las reacciones adversas asociadas con la discontinuación del tratamiento y que ocurrieron en más de uno de los pacientes tratados con topiramato fueron fatiga (1%), dolor de cabeza (1%) y somnolencia (1%).

Otras reacciones adversas observadas durante los estudios clínicos de migraña con topiramato de liberación inmediata

Adultos

El topiramato se ha administrado a 1367 pacientes para la profilaxis de la migraña en todos los estudios clínicos (incluidos 33 pacientes adolescentes de 12 a <16 años de edad) en todos los estudios clínicos (incluyendo los doble ciego y de extensión abierta). Durante estos estudios, los investigadores clínicos registraron todas las reacciones adversas utilizando la terminología de su propia elección. Para proporcionar una estimación significativa de la proporción de individuos que tuvieron reacciones adversas, los tipos similares de reacciones se agruparon en números pequeños de categorías estandarizadas utilizando el diccionario WHO-ART modificado.

Las siguientes reacciones adversas que no se describieron anteriormente se reportaron en más del 1% de los 1367 pacientes tratados con topiramato en los estudios clínicos controlados:

- Sistémicas: dolor, dolor torácico, reacción alérgica.
- Trastornos del sistema nervioso central y periférico: dolor de cabeza, vértigo, temblor, alteración sensorial, migraña agravada

- Trastornos del aparato digestivo: estreñimiento, reflujo gastroesofágico.
- Trastornos del sistema músculo esquelético: mialgia.
- Trastornos de las plaquetas, sangrado y coagulación: epistaxis.
- Trastornos de la reproducción (femeninos): sangrado intermenstrual.
- Trastornos de los mecanismos de resistencia: infección, moniliasis genital.
- Trastornos del aparato respiratorio: neumonía, asma.
- Trastornos de la piel y anexos: erupción cutánea, alopecia.
- Trastornos de la visión: acomodación anormal, dolor de ojo.

Adolescentes de 12 a 17 años de edad

En dos estudios clínicos para la profilaxis de la migraña en pacientes pediátricos solamente, el topiramato se administró a 134 pacientes adolescentes (incluyendo estudios doble ciego y de extensión abierta). Durante estos estudios, los investigadores clínicos registraron todas las reacciones adversas utilizando la terminología de su propia elección. Para proporcionar una estimación significativa de la proporción de individuos que tuvieron reacciones adversas, los tipos similares de reacciones se agruparon en números pequeños de categorías estandarizadas utilizando el diccionario WHO-ART modificado.

Las siguientes reacciones adversas adicionales que no se describieron en la tabla 14 se reportaron en al menos el 2% de los 134 pacientes tratados con topiramato en los estudios clínicos controlados.

- Sistémicos: lesión, síntomas semejantes a la influenza, dolor de espalda, dolor.
- Trastornos del sistema gastrointestinal: gastroenteritis, vómito.
- Trastornos del sistema musculoesquelético: mialgia.
- Trastornos psiquiátricos: nerviosismo.
- Trastornos del mecanismo de resistencia: infección.
- Trastornos del aparato respiratorio: faringitis, asma, bronquitis.
- Trastornos de la piel y anexos: prurito, erupción cutánea.
- Trastornos del aparato urinario: incontinencia urinaria, infección de vías urinarias.
- Trastornos de la visión: dolor de ojo, visión anormal.

Anomalías de laboratorio:

Migraña

En los estudios doble ciego en los pacientes pediátricos (6 a 17 años de edad), se observó un riesgo elevado de ciertas anomalías (valores fuera del intervalo normal de referencia) de ciertos análisis de laboratorio clínico medidos en sangre.

durante el tratamiento de pacientes pediátricos con topiramato de liberación inmediata en comparación con los pacientes tratados con placebo. En algunos casos, las anomalías también se observaron al final del estudio en la última visita y los cambios fueron considerablemente anormales.

En los pacientes de 12 a 17 años de edad, se observaron que los siguientes análisis estuvieron anormalmente elevados con mayor frecuencia con el topiramato de liberación inmediata que con el placebo: BUN, creatinina, ácido úrico, cloro, amonio, proteínas totales y plaquetas. Las siguientes anomalías estuvieron anormalmente disminuidas en algunos sujetos: fósforo, bicarbonato.

En los pacientes de 6 a 11 años de edad, las siguientes anomalías estuvieron anormalmente elevadas con mayor frecuencia con el topiramato de liberación inmediata que con el placebo: fosfatasa alcalina, creatinina y eosinófilos. Los análisis anormalmente disminuidos fueron leucocitos totales y neutrófilos. No se hicieron pruebas para la medición de bicarbonato, cloro, amonio y fósforo sérico en estos pacientes jóvenes.

Experiencia posterior a la comercialización:

Crisis epilépticas de inicio parcial y tónico-clónicas generalizadas y síndrome de Lennox-Gastaut

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso posterior a la aprobación de topiramato. Debido a que estas reacciones se reportaron voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco. La lista está ordenada así: reacciones cutáneas ampollosas (incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica), falla hepática (incluyendo fallecimientos), hepatitis, maculopatía, pancreatitis y pénfigo.

Profilaxis de migraña en adultos

Además de las experiencias adversas reportadas durante los estudios clínicos de topiramato, se han reportado las siguientes experiencias adversas en todo el mundo en pacientes que han recibido topiramato después de la aprobación.

Estas experiencias adversas no se enlistaron anteriormente y la información es insuficiente para realizar un cálculo de la incidencia o para establecer la causalidad. La lista está en orden alfabético: hepatitis, insuficiencia hepática (incluyendo muertes), maculopatía, pancreatitis, pénfigo y reacciones cutáneas.

bulosas (incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica).

#### Interacciones:

##### Alcohol

El uso del alcohol está contraindicado 6 horas antes y 6 horas después de la administración de Relivian XR®

##### Anticonceptivos orales

La exposición a etinilestradiol disminuyó significativamente cuando el topiramato (en dosis superiores a 200 mg) se administró como tratamiento adyuvante en pacientes que toman ácido valproico. Sin embargo, la exposición de noretindrona no se vio afectada significativamente.

En otro estudio de interacción farmacocinética en voluntarios sanos en el que se administró topiramato de forma concomitante con un anticonceptivo oral que contenía 1 mg de noretindrona (NET) más 35 mcg de etinilestradiol (EE), topiramato, administrado en ausencia de otros medicamentos en dosis de 50 a 200 mg al día, el topiramato no se asoció con cambios estadísticamente significativos en la exposición media a cualquiera de los componentes del anticonceptivo oral.

La posibilidad de disminución de la eficacia anticonceptiva y el incremento de metrorragia intraterapéutica se debe considerar en las pacientes que tomen la combinación de productos anticonceptivos orales con Relivian XR®. Las pacientes que toman anticonceptivos que contienen estrógeno se les debe pedir que reporten cualquier cambio en sus patrones de sangrado. La eficacia anticonceptiva puede disminuir incluso en ausencia de metrorragia intraterapéutica (ver Farmacología clínica).

##### Fármacos antiepilépticos

La administración concomitante de fenitoína o carbamazepina con topiramato disminuyó las concentraciones plasmáticas de topiramato (ver Farmacología clínica).

La administración concomitante de ácido valproico y topiramato se ha asociado con hiperamonemia con y sin encefalopatía. La administración concomitante de topiramato con ácido valproico también se ha asociado con la hipotermia, con y sin hiperamonemia) en pacientes que han tolerado cualquiera de los fármacos solos. Puede ser prudente examinar las concentraciones de amoníaco en la sangre en pacientes en los que se ha informado de la aparición de hipotermia

Numerosos fármacos antiepilépticos (FAE) son sustratos del sistema de la enzima CYP. Los estudios in vitro indican que topiramato no inhibe la actividad enzimática de las isoenzimas CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5. Los estudios in vitro indican que topiramato de liberación inmediata es un inhibidor leve de CYP2C19 e inductor leve de CYP3A4. Las mismas interacciones farmacológicas se pueden esperar con el uso de Relivian XR®.

#### Depresores del SNC

El topiramato es un depresor del SNC. La administración concomitante de topiramato con otros fármacos depresores del SNC o alcohol puede resultar en una depresión significativa del SNC (ver Advertencias y precauciones).

#### Otros inhibidores de anhidrasa carbónica

El uso concomitante de topiramato, un inhibidor de anhidrasa carbónica, con cualquier otro inhibidor de anhidrasa carbónica (por ejemplo, zonisamida, acetazolamida o diclorfenamida), puede aumentar la gravedad de la acidosis metabólica y también puede aumentar el riesgo de formación de cálculos renales. El paciente debe vigilarse para detectar la aparición o empeoramiento de la acidosis metabólica cuando Relivian XR® se administra de forma concomitante con otro inhibidor de anhidrasa carbónica.

#### Metformina

El tratamiento con topiramato con frecuencia puede causar acidosis metabólica, una enfermedad para la que está contraindicado el uso de metformina. El uso concomitante de Relivian XR® y metformina está contraindicado en pacientes con acidosis metabólica.

#### Litio

En los pacientes, hubo un incremento observado en la exposición sistémica de litio después de dosis de topiramato de hasta 600 mg al día. Las concentraciones de litio deben monitorearse cuando se administra conjuntamente con una dosis alta Relivian XR®.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Uso como monoterapia

Pacientes adultos y pediátricos de 10 años de edad y mayores con crisis epilépticas de inicio parcial o tónico-clónicas generalizadas

La dosis recomendada para la monoterapia con topiramato en pacientes adultos y pediátricos de 10 años de edad y mayores es de 400 mg por vía oral una vez al día. Titular Relivian XR® según el siguiente programa:

Semana 1	50 mg una vez al día.
Semana 2	100 mg una vez al día.
Semana 3	150 mg una vez al día.
Semana 4	200 mg una vez al día.
Semana 5	300 mg una vez al día.
Semana 6	400 mg una vez al día.

#### Uso como tratamiento adyuvante

Adultos (de 17 años de edad y mayores) - Crisis epilépticas de inicio parcial, tónico-clónicas generalizadas o síndrome de Lennox-Gastaut

La dosis total diaria recomendada de Relivian XR® como terapia adyuvante en adultos con crisis epilépticas de inicio parcial o síndrome de Lennox-Gastaut es de 200 a 400 mg por vía oral una vez al día; con crisis epilépticas tónico-clónicas generalizadas es 400 mg por vía oral una vez al día.

Iniciar terapia con 25 mg a 50 mg una vez al día y ajustar hasta llegar a la dosis efectiva en incrementos de 25 mg a 50 mg cada semana. No se han estudiado las dosis diarias de topiramato mayores de 1600 mg.

En el estudio de crisis epilépticas tónico-clónicas generalizadas primarias con el uso de topiramato, la dosis asignada se alcanzó al finalizar 8 semanas (ver Estudios clínicos).

Pacientes pediátricos de 6 a 16 años de edad- crisis epilépticas de inicio parcial, tónico-clónicas generalizadas o síndrome de Lennox- Gastaut

La dosis total diaria recomendada de Relivian XR® como tratamiento adyuvante para pacientes pediátricos con crisis epilépticas de inicio parcial, tónico-clónicas generalizadas primarias y con crisis epilépticas asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut es de aproximadamente 5 mg/kg a 9 mg/kg por vía oral una vez al día. Comenzar la titulación con 25 mg una vez al día (sobre la base del intervalo de 1 mg/kg/día a 3 mg/kg/día) administrado por la noche durante la primera semana. Posteriormente, aumentar la dosis con intervalos de 1 ó 2 semanas con incrementos de 1 mg/kg a 3 mg/kg para lograr una respuesta clínica óptima. La titulación de la dosis debe guiarse por el resultado clínico. En caso de ser necesario, se pueden utilizar intervalos más largos entre ajustes de dosis.

En el estudio de crisis epilépticas tónico-clónicas generalizadas primarias, la dosis asignada de 6 mg/kg una vez al día se alcanzó al finalizar 8 semanas (ver Estudios clínicos).

### Migraña

La dosis recomendada de Relivian XR® como tratamiento profiláctico de la migraña en adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores es de 100 mg/día, administrada una vez al día.

La dosis debe incrementarse a intervalos semanales de 25 mg al día hasta alcanzar la dosis máxima recomendada. Si la respuesta clínica lo amerita, los intervalos entre aumento de dosis pueden ser mayores.

### Titulación recomendada de dosis de topiramato

Semana	Dosis
1	25 mg
2	50 mg
3	75 mg
4	100 mg

La dosis y la velocidad de titulación deben guiarse por la respuesta clínica. Si se requiere, los intervalos entre los aumentos de dosis pueden ser mayores.

### Administración con alcohol

Se debe evitar completamente el consumo de alcohol 6 horas antes y 6 horas después de la administración de Relivian XR® (ver Advertencias y precauciones).

### Modificaciones a la dosis en pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal (depuración de creatinina menor de 70 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), se recomienda la mitad de la dosis usual para adultos. Estos pacientes requerirán mayor tiempo para alcanzar el estado de equilibrio en cada dosis.

Antes de la administración, se debe obtener un cálculo de la medida de la velocidad de filtración glomerular (VFG) en pacientes con riesgo alto de insuficiencia renal (por ejemplo, pacientes mayores o con diabetes mellitus, hipertensión o enfermedades autoinmunes).

### Modificaciones a la dosificación en pacientes sometidos a hemodiálisis

El topiramato se elimina mediante hemodiálisis a una velocidad 4 ó 6 veces más rápida que en pacientes con función renal normal. En consecuencia, un período prolongado de diálisis puede causar que la concentración de topiramato caiga por debajo de lo requerido para mantener un efecto anticonvulsivo. Para evitar caídas rápidas en la concentración plasmática de topiramato durante la hemodiálisis, es posible que se requiera una dosis suplementaria de topiramato. El ajuste real debe tomar en cuenta lo siguiente:

La duración del período de diálisis.

La velocidad de depuración del sistema de diálisis que se está utilizando.

Depuración renal efectiva de topiramato en el paciente dializado.

#### Estudios de laboratorio previos al inicio del tratamiento

Se recomienda medir bicarbonato sérico basal y periódico durante el tratamiento con Relivian XR<sup>®</sup> (ver Advertencias y precauciones).

Modificación a la administración en pacientes que toman fenitoína y/o carbamazepina

Es posible que la coadministración de Relivian XR<sup>®</sup> con fenitoína requiera un ajuste de la dosis de fenitoína para alcanzar un resultado clínico óptimo. Probablemente la adición o suspensión de fenitoína y/o carbamazepina durante una terapia adyuvante con Relivian XR<sup>®</sup> requiera un ajuste en la dosis.

#### Monitoreo de concentraciones terapéuticas en sangre

No es necesario monitorear las concentraciones plasmáticas de topiramato para optimizar la terapia con Relivian XR<sup>®</sup>.

#### Uso pediátrico

Crisis epilépticas en pacientes pediátricos de 6 años de edad y mayores

Debido a que la cápsula debe tragarse entera y no puede esparcirse sobre los alimentos, aplastarse o masticarse, Relivian XR<sup>®</sup> sólo se recomienda para niños de 6 años de edad y mayores.

La seguridad y efectividad de Relivian XR<sup>®</sup> en pacientes pediátricos se basa en estudios controlados con topiramato de liberación inmediata

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016015274 emitido

mediante Acta No. 22 de 2016 numeral 3.1.5.1., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Estudios Farmacocinéticos
- Inserto versión: 1, Fecha de la versión: 11 Nov 2014, Revisión: 4, Fecha de la revisión: 29 Jun 2016.
- Información para prescribir versión: 2, Fecha de la versión: 26 Abr-2016, Núm. de revisión: 4, Fecha de la revisión: 29 Jun 2016

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

**3.1.5.5. VASTAREL® LP 40 mg CÁPSULA DURA DE LIBERACIÓN PROLONGADA  
VASTAREL® LP 80 mg CÁPSULA DURA DE LIBERACIÓN PROLONGADA**

Expediente : 20124610  
Radicado : 2017035264  
Fecha : 15/03/2017  
Interesado : Laboratorios servier de Colombia S.A.S.

Composición:

Cada cápsula dura de liberación prolongada contiene 40 mg de trimetazidina diclorhidrato.

Cada cápsula dura de liberación prolongada contiene 80 mg de trimetazidina diclorhidrato.

Forma farmacéutica: Cápsula dura de liberación prolongada

Indicaciones: Antianginoso

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

-Enfermedad de Parkinson, síntomas parkinsonianos, temblores, síndrome de piernas inquietas, y otros trastornos del movimiento relacionados,

Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min)

Advertencias y precauciones: Este medicamento no es un tratamiento curativo para las crisis de angina de pecho, tampoco está indicado como tratamiento inicial de la angina inestable o del infarto de miocardio. No debe ser utilizado en la fase prehospitalaria ni durante los primeros días de hospitalización.

En caso de una crisis de angina de pecho, debe reevaluarse la coronariopatía y considerarse la adaptación del tratamiento (tratamiento farmacológico y posible revascularización).

Trimetazidina puede causar o empeorar los síntomas parkinsonianos (temblor, acinesia, hipertonia), que se deben investigar regularmente, especialmente en pacientes de edad avanzada. En casos dudosos, los pacientes deben ser remitidos a un neurólogo para que realice las investigaciones pertinentes.

La aparición de alteraciones del movimiento tales como síntomas parkinsonianos, síndrome de piernas inquietas, temblores, inestabilidad de la marcha, debe llevar a la retirada definitiva de trimetazidina.

Estos casos tienen una baja incidencia y son normalmente reversibles tras la interrupción del tratamiento. La mayoría de los pacientes se recuperaron en un plazo de 4 meses tras la retirada de la trimetazidina. Si los síntomas parkinsonianos persisten durante más de 4 meses tras la interrupción del tratamiento, se debe solicitar la opinión de un neurólogo.

Pueden producirse caídas, relacionadas con la inestabilidad de la marcha o la hipotensión, en particular en pacientes que estén tomando antihipertensivos.

Se debe tener precaución al prescribir trimetazidina a pacientes en los que se espera una mayor exposición:

- Insuficiencia renal moderada
- Pacientes de edad avanzada mayores de 75 años

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, hipoabsorción de glucosa o galactosa o déficit de sacarosa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.

Reacciones adversas: Las reacciones adversas, definidas como acontecimientos adversos considerados al menos como posiblemente relacionados con el tratamiento de trimetazidina se enumeran a continuación utilizando la siguiente convención de frecuencia: muy frecuentes (<sup>3</sup> 1/10); frecuentes (<sup>3</sup> 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (<sup>3</sup> 1/1.000 a < 1/100); raras (<sup>3</sup> 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (<

1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Grupo Sistémico	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareos, cefaleas
	Frecuencia no conocida	Síntomas parkinsonianos (temblor, acinesia, hipertonía), inestabilidad de la marcha, síndrome de piernas inquietas, otros trastornos del movimiento relacionados, normalmente reversibles tras la interrupción del tratamiento
	Frecuencia no conocida	Trastornos del sueño (insomnio, somnolencia)
Trastornos cardiacos	Raras	Palpitaciones, extrasístoles, taquicardia
Trastornos vasculares	Raras	Hipotensión arterial, hipotensión ortostática que puede estar asociada con malestar, mareos o caídas, en particular en pacientes que toman antihipertensivos, rubefacción
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, náuseas y vómitos
	Frecuencia no conocida	Estreñimiento
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción, prurito, urticaria
	Frecuencia no conocida	Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), angioedema
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Astenia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuencia no conocida	Agranulocitosis
		Trombocitopenia
		Púrpura trombocitopénica
Trastornos hepatobiliares	Frecuencia no conocida	Hepatitis

Interacciones: No se ha identificado ninguna interacción medicamentosa

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario: La dosis es una cápsula de 80 mg de trimetazidina una vez al día con el desayuno.

#### Poblaciones especiales

### Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina [30-60] ml/min), la dosis recomendada se reduce a la mitad, es decir, 1 cápsula de 40 mg con el desayuno.

### Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada pueden tener mayor exposición a trimetazidina debido a una disminución de la función renal relacionada con la edad (ver sección 5.2). En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina [30-60] ml/min), la dosis recomendada se reduce a la mitad, es decir, 1 cápsula de 40 mg con el desayuno. El ajuste de dosis en los pacientes de edad avanzada se debe realizar con precaución

### Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de trimetazidina en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

### Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica para la nueva forma farmacéutica y la nueva concentración
- Inseto allegado mediante Radicado No. 2017035264
- Información para prescribir allegada mediante Radicado No. 2017035264

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

- **Allegar los estudios completos relacionados en el folio 8, ya que lo adjuntado corresponde a resúmenes. Adjuntar los datos primarios junto con el 20% de los soportes cromatográficos.**
- **Allegar la validación de la metodología analítica, incluyendo los datos primarios y los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema.**

- **Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia tanto para el producto en estudio como para el de la referencia.**
- **Indicar el tamaño del lote sobre el cual se realizó cada estudio.**
- **Adjuntar la carta de aprobación de los protocolos de investigación por parte de un comité de ética certificado.**
- **Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia.**
- **Allegar información que soporte la solicitud para la concentración de 40mg.**

### 3.1.6. EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA CONCENTRACIÓN

#### 3.1.6.1 NANOHSA 500 mcg

Expediente : 20121871  
Radicado : 2017000505 / 2017094245  
Fecha : 06/07/2017  
Interesado : Selig de Colombia S.A

Composición: Cada vial contiene 0.5mg de Albúmina Sérica humana nanocoloide

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Escaneo linfático para demostrar la integridad del sistema linfático y la diferenciación de la obstrucción linfática de las venas.

Detección del ganglio centinela en: melanoma maligno y cáncer de mama.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a las sustancias activas o a algunos de los excipientes.
- Particularmente el uso de las partículas  $^{99m}\text{Tc}$ -albúmina humana coloidal está **contraindicado a personas con antecedentes de hipersensibilidad a los productos que tienen albúmina humana.**

- En pacientes con obstrucción completa de los ganglios linfáticos las gammagrafías no están aconsejables debido a la amenaza de la necrosis por radiación en el sitio de la inyección.

#### Advertencias y precauciones:

- Si ocurren reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas, la administración del medicamento se debe suspender inmediatamente y si es necesario iniciar un tratamiento intravenoso.
- Para cada paciente la exposición a la radiación ionizante debe estar justificada en las bases del diagnóstico de beneficios y riesgos de la exposición de la radiación. La actividad administrada debe ser la resultante de la radiación tan baja como sea factible, teniendo en cuenta la necesidad de obtener una información de diagnóstico destinado.
- Los procedimientos con radionúclidos llevados a cabo en mujeres embarazadas también traen dosis de radiación para el feto. Solo investigaciones esenciales tendrán que ser realizadas durante el embarazo y la lactancia cuando el beneficio probable supera el riesgo incurridos para el feto y la madre.

#### Reacciones adversas:

- Reacción local, erupción y comezón.
- La exposición a la radiación ionizante está vinculada a la inducción de cáncer y un potencial para el desarrollo de defectos hereditarios.
- Reacciones de hipersensibilidad pueden desarrollarse.  
Vértigo, hipotensión

#### Interacciones:

Medios de contraste yodados utilizados en linfografía pueden interferir en la exploración linfática, usando  $^{99m}\text{Tc}$ -coloide de albúmina de tamaño nanométrico.

Vía de administración: Subcutánea

#### Dosificación y grupo etario:

##### Adultos:

-18.5-111 MBq por sitio de inyección, el volumen inyectado no debe exceder 0.2-0.3 ml en el sitio de inyección. Un volumen de más de 0.5 ml por sitio de inyección no debe ser administrado.

**\*Melanoma maligno: la dosis recomendada varía de 10 a 110 MBq, utilizando la inyección intradérmica del radiocoloide.**

\*Cáncer de mama: Nanotop puede administrarse con inyección intradérmica, subdérmica o periareolar en presencia del tumor superficial (lesiones palpables). Las actividades varían de 5 a 200 MBq dependiendo del tiempo transcurrido entre la gammagrafía y la cirugía.

Población pediátrica:

La linfogammagrafía en niños y adolescentes tiene que ser considerado cuidadosamente, en base a las necesidades clínicas y la evaluación de la relación riesgo/beneficio. La actividad de los niños debe ser calculada a partir de los límites recomendados de actividad de adultos y ajustarse de acuerdo con el peso corporal y área de superficie corporal

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud:

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora Respuesta al Auto No. 2017007077 emitido mediante Acta No. 08 de 2017, numeral 3.1.6.1 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017094245

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 08 de 2017, numeral 3.1.6.1., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

**Composición:** Cada vial contiene 0.5mg de Albúmina Sérica humana nanocoloide

**Forma farmacéutica:** Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

**Indicaciones:** Escaneo linfático para demostrar la integridad del sistema linfático y la diferenciación de la obstrucción linfática de las venas.

**Detección del ganglio centinela en: melanoma maligno y cáncer de mama.**

**Contraindicaciones:**

- Hipersensibilidad a las sustancias activas o a algunos de los excipientes.
- Particularmente el uso de las partículas  $^{99m}\text{Tc}$ -albúmina humana coloidal está contraindicado a personas con antecedentes de hipersensibilidad a los productos que tienen albúmina humana.
- En pacientes con obstrucción completa de los ganglios linfáticos las gammagrafías no están aconsejables debido a la amenaza de la necrosis por radiación en el sitio de la inyección.

#### Advertencias y precauciones:

- Si ocurren reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas, la administración del medicamento se debe suspender inmediatamente y si es necesario iniciar un tratamiento intravenoso.
- Para cada paciente la exposición a la radiación ionizante debe estar justificada en las bases del diagnóstico de beneficios y riesgos de la exposición de la radiación. La actividad administrada debe ser la resultante de la radiación tan baja como sea factible, teniendo en cuenta la necesidad de obtener una información de diagnóstico destinado.
- Los procedimientos con radionúclidos llevados a cabo en mujeres embarazadas también traen dosis de radiación para el feto. Solo investigaciones esenciales tendrán que ser realizadas durante el embarazo y la lactancia cuando el beneficio probable supera el riesgo incurridos para el feto y la madre.

#### Reacciones adversas:

- Reacción local, erupción y comezón.
- La exposición a la radiación ionizante está vinculada a la inducción de cáncer y un potencial para el desarrollo de defectos hereditarios.
- Reacciones de hipersensibilidad pueden desarrollarse.  
Vértigo, hipotensión

#### Interacciones:

Medios de contraste yodados utilizados en linfoangiografías pueden interferir en la exploración linfática, usando  $^{99m}\text{Tc}$ -coloide de albúmina de tamaño nanométrico.

#### Vía de administración: Subcutánea

#### Dosificación y grupo etario:

##### Adultos:

**-18.5-111 MBq por sitio de inyección, el volumen inyectado no debe exceder 0.2-0.3 ml en el sitio de inyección. Un volumen de más de 0.5 ml por sitio de inyección no debe ser administrado.**

**\*Melanoma maligno: la dosis recomendada varía de 10 a 110 MBq, utilizando la inyección intradérmica del radiocoloide.**

**\*Cáncer de mama: Nanotop puede administrarse con inyección intradérmica, subdérmica o periareolar en presencia del tumor superficial (lesiones palpables). Las actividades varían de 5 a 200 MBq dependiendo del tiempo transcurrido entre la gammagrafía y la cirugía.**

#### **Población pediátrica:**

**La linfogammagrafía en niños y adolescentes tiene que ser considerado cuidadosamente, en base a las necesidades clínicas y la evaluación de la relación riesgo/beneficio. La actividad de los niños debe ser calculada a partir de los límites recomendados de actividad de adultos y ajustarse de acuerdo con el peso corporal y área de superficie corporal**

**Condición de venta: Venta con fórmula médica**

**Norma Farmacológica: 1.2.0.0.N20**

**Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto allegado mediante radicado No. 2017094245.**

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

#### **3.1.6.2 NEURONOX®**

Expediente : 20117561  
Radicado : 2016148074 / 2017072099  
Fecha : 23/05/2017  
Interesado : Humax Pharmaceutical S.A.

**Composición: Cada vial contiene 200U de Clostridium botulinum toxin type A complex**

**Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable**

#### Indicaciones:

Tratamiento de la hiperactividad muscular en las patologías abajo relacionadas, por su acción como agente inhibidor de la liberación de acetilcolina presináptica:

#### Oftalmología:

- Blefaroespasma esencial benigno o asociado a distonía.
- Estrabismo
- Distonía focal

#### Neurología:

- Parálisis cerebral
- Tremor
- Espasticidad
- Distonías
- Mioclonías
- Espasmo hemifacial
- Cefalea tensional
- Tortícolis espasmódica

#### Urología:

- Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga.

#### Otorrinolaringología:

- Temblor palatal esencial
- Disfonía espasmódica

#### Dermatología:

- Hiperhidrosis focal axilar y palmar
- Tratamiento de líneas faciales hiperfuncionales

#### Traumatología/Ortopedia:

- Padecimientos espásticos, dolor en espalda, cuello y espina dorsal asociados a contracturas patológicas.

Alternativo en la profilaxis del dolor de cabeza en migraña crónica

Contraindicaciones: No debe ser administrado cuando: los pacientes tuvieron hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la fórmula de neuronox®. Los pacientes tuvieron disturbios en la unión neuromuscular (ejemplo, miastenia,

grave, síndrome de Lambert-Eaton o esclerosis lateral amiotrófica). (Las enfermedades pueden agravarse debido a la actividad del medicamento como relajante muscular). El medicamento se utiliza en el tratamiento de distonía cervical en los pacientes con disturbio respiratorio grave. Los pacientes son gestantes, mujeres con potencial para tener hijos o madres lactantes.

**Precauciones y advertencias:** Neuronox® debe ser administrado con cuidado en: pacientes en tratamiento con otros relajantes musculares (ejemplo, cloruro de tubocurarina, dantroleno sódico, etc.) (El relajamiento muscular puede ser potenciado o los riesgos de disfagia pueden ser aumentados). Los pacientes en tratamientos con medicamentos de actividad relajante muscular, ejemplo, espectinomina HCl, antibióticos aminoglicósidos (sulfato de gentamicina, sulfato de neomicina, etc.), antibióticos polipeptídicos (sulfato de polimixina b, etc.), antibióticos a base de tetraciclina, antibióticos a base de lincomicina (lincosamidas), relajantes musculares (baclofen etc.), agentes anticolinérgicos (butilbromuro de escopolamina, trihexilfenidil HCl, etc.), benzodiazepina y drogas similares (diazepam, etizolam, etc.), medicamentos a base de benzamida (tiaprida hcl, sulpirida, etc.). (El relajamiento muscular puede ser potenciado o los riesgos de disfagia pueden ser aumentados). Dado que el principio activo de este medicamento es la toxina botulínica del tipo A de Clostridium botulinum, una neurotoxina derivada del Clostridium botulinum, las dosis y las frecuencias de administración recomendadas deben ser observadas con una total comprensión de las precauciones en su utilización. Los médicos que administran el medicamento deben conocer la anatomía relevante neuromuscular y/u orbital del área involucrada y cualesquiera alteración en la anatomía debido a procedimientos quirúrgicos anteriores. También es necesaria una comprensión de las técnicas electromiográficas estándares para la administración del medicamento. La dosis y la frecuencia de la administración recomendadas para el Neuronox® no deben ser excedidas.

**Reacciones adversas:** Frecuentes: general para todas las indicaciones: debilidad generalizada, fatiga, síndrome gripe-like, dolor y/o hematoma en el lugar de la inyección. Líneas glabellares: cefaleas, paresia facial; astenopía, ptosis, edema palpebral, lagrimeo, sequedad ocular, fasciculación; reacción lugar de inyección. (Eritema, edema, irritación, erupción, prurito, parestesia, dolor, molestias, escozor y hematoma). Blefarospasmo: ptosis del párpado, queratitis punctata, lagofthalmos, ojo seco, fotofobia y aumento del lagrimeo; irritación y edema facial. Distonía cervical: rinitis e infección de las vías respiratorias superiores; mareo, hipertensión, hipoestesia, somnolencia y dolor de cabeza; disfagia, sequedad de boca, náuseas; debilidad muscular, rigidez, dolor musculoesquelético; dolor, astenia, síndrome gripal y malestar. Parálisis cerebral infantil: infección vírica e infección de oído; somnolencia, parestesia; erupción cutánea; mialgia y debilidad muscular; incontinencia urinaria; alteración de la marcha y malestar. Espasticidad focal del

miembro superior asociada a ictus: hipertonía; equimosis y púrpura; dolor en extremidades y debilidad muscular; hemorragia e irritación en el lugar de inyección. Hiperhidrosis primaria de la axila: dolor de cabeza; sofocos; hiperhidrosis; reacciones y dolor en el punto de inyección. Vejiga hiperactiva: infección vías urinarias, bacteriuria, disuria, retención urinaria, polaquiuria, leucocituria. Incontinencia urinaria: infección de las vías urinarias; insomnio; estreñimiento; debilidad muscular, espasmo muscular; retención urinaria, hematuria, disuria, divertículo vesical; dificultad para andar; disreflexia autonómica, caída. Espasticidad de las piernas tras un ictus en el ads.: disfagia, boca seca; debilidad de los músculos de la pierna; marcha anormal; lesiones accidentales/caídas; ambliopía. Espasticidad de los brazos tras un ictus en el ads.: disfagia; debilidad de los músculos del brazo; lesiones accidentales/caídas. Tortícolis espasmódica: cefaleas, vértigo, paresia facial; visión borrosa, reducción de la agudeza visual; disfonía, disnea; disfagia, sequedad de boca; debilidad muscular, dolor en el cuello, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor en las extremidades, rigidez musculoesquelética. Espasticidad por parálisis cerebral infantil: diarrea; debilidad de los músculos de la pierna; incontinencia urinaria; marcha anormal; lesiones accidentales por caídas. Migraña crónica: cefalea, migraña, paresia facial; ptosis palpebral; prurito, erupción cutánea; dolor del cuello, mialgia, dolor musculoesquelético, rigidez musculoesquelética, espasmos musculares, tirantez muscular y debilidad muscular.

Interacciones: Precaución uso concomitante con: aminoglucósidos y bloqueantes no despolarizantes de tipo curare.

Efecto reducido por: 4-aminoquinolinas

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo Etario:

General: Neuronox® debe ser administrado solo por médicos con la calificación apropiada y con experiencia en el tratamiento y en el uso del equipo necesario.

Los niveles de dosis óptimos y el número de sitios de inyección por músculo no han sido establecidos para todas las indicaciones. La dosis exacta y el número de sitios de inyección deberán ser determinados de acuerdo con las necesidades del paciente con base en el tamaño, el número y la ubicación de los músculos involucrados, en la severidad de la enfermedad, en la presencia de debilidad muscular local, en la respuesta al tratamiento previo y en la condición médica del paciente. Como con cualquier tratamiento con medicamento, la administración inicial en un paciente sin experiencia previa al tratamiento deberá comenzar con la

dosis más baja recomendada. Si fuese necesario, dicha dosis puede ser incrementada gradualmente en tratamientos subsecuentes hasta alcanzar la dosis máxima generalmente estudiada o indicada. En general, Neuronox® no deberá ser inyectado con una frecuencia mayor a un tratamiento cada tres meses. Se deben seguir las indicaciones específicas con respecto a la dosis y a la administración. Si bien no hay datos disponibles derivados de estudios clínicos controlados acerca del tratamiento concurrente de múltiples indicaciones, en general, como consideración práctica al tratar a pacientes adultos (incluyendo el tratamiento para múltiples indicaciones), la dosis acumulativa máxima no deberá exceder 400 U en un intervalo de 3 meses.

En el tratamiento de paciente pediátricos, la dosis acumulativa máxima en un intervalo de 3 meses, generalmente no deberá exceder 8 U/kg de peso corporal o 300 U, eligiendo el menor de los dos valores. Los resultados clínicos (incluyendo los riesgos) para dosis más elevadas en los diferentes grupos de edad no han sido establecidos completamente. El término "Unidad" (U) en el cual se basa la dosis es una medición específica de la actividad de la toxina que es propia de la formulación de cada toxina botulínica tipo A. Por lo tanto, las U utilizadas para describir la actividad de Neuronox® son diferentes de las utilizadas para describir la actividad de otras preparaciones de toxina botulínica y las U representativas de la actividad de Neuronox®, no son intercambiables con las U de otros productos. Las dosis para los pacientes mayores de 65 años son las mismas que para los adultos más jóvenes. La administración inicial deberá comenzar con la dosis más baja recomendada para la indicación específica. La seguridad y eficacia de Neuronox® no ha sido establecida en niños menores de 2 años, para la indicación de espasticidad de las extremidades superiores e inferiores asociada con parálisis cerebral; en niños menores de 12 años para las indicaciones de blefaroespasma, espasmo hemifacial, distonía cervical, estrabismo o disfonía espasmódica ni en pacientes menores de 18 años para las indicaciones de hiperhidrosis, espasticidad de las extremidades superiores e inferiores (tobillo) asociada con accidente cerebrovascular, cefaleas en migraña crónica, vejiga hiperactiva, hiperactividad neurogénica del detrusor o arrugas en la parte superior del rostro. En investigaciones clínicas, la toxina botulínica tipo A reconstituida, ha sido inyectada utilizando una aguja estéril calibre 25 a 30, de longitud apropiada para el músculo esquelético y para las indicaciones dermatológicas. La localización del músculo objetivo mediante guía electromiográfica, estimulación del nervio o técnicas ecográficas pueden ser útil.

Las inyecciones intradetrusor son realizadas bajo visualización directa vía cistoscopio con una aguja apropiada. Se recomienda que Neuronox® sea usado para un único uso y en una única sesión de tratamiento. Para instrucciones más específicas sobre la dilución, manejo y disposición de residuos del producto.

La dosis recomendada inicial es de 1.25 a 2.5 U (volumen de 0.05 mL a 0.1 mL en cada sitio) inyectadas en el orbicular medial y lateral del párpado superior y en el orbicular lateral del párpado inferior.

El evitar la inyección cerca del elevador palpebral superior puede reducir la incidencia de ptosis del párpado. El evitar la inyección en el párpado inferior medial (reduciendo así la difusión al oblicuo inferior) puede que reduzca la incidencia de diplopía. Puede presentarse con frecuencia equimosis en los tejidos blandos de los párpados. Ello puede ser minimizado aplicando presión ligera al sitio de inyección inmediatamente después de la administración. En general, el efecto inicial de las inyecciones es observado dentro de 3 días y el efecto pico es alcanzado una a dos semanas después del tratamiento. Cada tratamiento dura aproximadamente 3 meses; una vez transcurrido este tiempos los cuales, el procedimiento puede repetirse, según sea necesario. La dosis inicial no deberá exceder 25 U por ojo. En las sesiones de tratamiento sucesivas, la dosis puede ser incrementada al doble en comparación con la dosis administrada previamente, si se considera que la respuesta al tratamiento inicial fue insuficiente (definida como un efecto que dura menos de dos meses). Sin embargo en la mayoría de las situaciones, parece haber un aumento mínimo del beneficio al inyectar más de 5 U por sitio. En general, la dosis acumulativa de Neuronox® para el tratamiento del blefaroespasma no deberá exceder 200 U en un periodo de 2 meses.

#### Espasmo Hemifacial:

Los pacientes con espasmo hemifacial o trastornos del nervio craneal VII deberán ser tratados como los pacientes con blefaroespasma unilateral, inyectándose otros músculos faciales afectados (corrugador, cigomático mayor, orbicular de la boca) según sea necesario. En general, la dosis acumulativa de Neuronox® para el tratamiento del espasmo hemifacial no deberá exceder 200 U en un periodo de 2 meses.

#### Estrabismo:

Neuronox® debe ser inyectado, en los músculos extraoculares, siendo necesaria orientación electromiográfica. Para preparar el ojo para una inyección de Neuronox®, se recomienda la administración de varias gotas de un anestésico local y un descongestionante ocular, varios minutos antes de la inyección.

Dosis iniciales: utilíense las dosis más bajas para el tratamiento de desviaciones leves y dosis más elevadas para desviaciones más pronunciadas.

1. Para músculos verticales y para estrabismo horizontal de menos de 20 dioptrías de prisma: 1.25 a 2.5 U (0.05 a 0.10 mL) en cualquier músculo

individual dado.

2. Para estrabismo horizontal de 20 a 50 dioptrías de prisma: 2.5 a 5 U (0.10 a 0.20 mL) en cualquier músculo individual dado.

3. Para parálisis del nervio craneal VI que persiste durante un mes o más: 1.25 a 2.5 U (0.05 a 0.10 mL) en el recto medial. Las dosis iniciales de Neuronox® suelen inducir parálisis de los músculos inyectados uno a dos días después de la inyección. La intensidad de la parálisis se incrementa durante la primera semana. La parálisis dura 2 a 6 semanas y se resuelve gradualmente a lo largo de un periodo similar. Las correcciones excesivas de más de 6 meses de duración han sido raras. Aproximadamente la mitad de los pacientes tratados necesitará dosis adicionales debido a una respuesta clínica inadecuada del músculo después de la dosis inicial o debido a factores mecánicos tales como restricciones o desviaciones altas, o a la falta de fusión motora binocular para estabilizar la alineación. Se recomienda que los pacientes sean valorados 7-14 días después de cada inyección para evaluar el efecto de la dosis aplicada. Las dosis subsecuentes para los pacientes que experimenten parálisis completa del músculo objetivo deberán ser comparables a la dosis inicial. Las dosis subsecuentes para los pacientes que experimenten parálisis incompleta del músculo objetivo pueden ser incrementadas hasta dos veces, en comparación con la dosis administrada previamente. No se deberán administrar nuevas inyecciones hasta que los efectos de la dosis anterior hayan desaparecido, como lo evidencia el retorno de la función del músculo inyectado y de los músculos adyacentes. La dosis máxima recomendada en forma de una inyección única para cualquier músculo individual determinado es de 25 U. El volumen recomendado de inyección de Neuronox® para el tratamiento del estrabismo es de 0.05 mL a 0.15 mL por músculo.

Distonía cervical:

El tratamiento de la distonía cervical puede incluir, aunque sin limitarse a, la inyección de Neuronox® en el esternocleidomastoideo, el elevador de la escápula, los escalenos, el esplenio de la cabeza, el semiespinal, el largo y/o el trapecio o trapecios. En caso de haber cualquier dificultad para aislar los músculos individuales, las inyecciones deberán ser realizadas por un médico experimentado, empleando asistencia electromiográfica. En un estudio clínico controlado, las dosis de toxina botulínica tipo A variaron entre 95 y 360 U (con una media aproximada de 240 U). Como es el caso con cualquier tratamiento con un fármaco, la dosis inicial en un paciente sin experiencia previa al tratamiento deberá comenzar con la dosis más baja recomendada. No se deberán administrar más de 50 U en un sitio individual determinado. Puede que el limitar la dosis total inyectada en los músculos esternocleidomastoideos a 100 U o menos reduzca la incidencia de

disfagia. El número óptimo de sitios de inyección depende del tamaño del músculo.

Por lo general, la mejoría clínica suele tener lugar dentro de las primeras dos semanas después de la inyección. El beneficio clínico máximo suele presentarse antes de que transcurran seis semanas después de la inyección. No se recomienda que los intervalos de tratamiento sean menores a dos meses. La duración del efecto benéfico reportada en estudios clínicos ha mostrado una variación sustancial (de 2 a 32 semanas) y típicamente ha sido de 12 a 16 semanas, aproximadamente. En general, la dosis acumulativa máxima para distonía cervical no deberá exceder 360 U en un intervalo de 3 meses.

Espasticidad focal en niños de  $\geq 2$  años de edad:

Antes de la inyección de Neuronox® deberá realizarse identificación de los objetivos del tratamiento y de los músculos específicos responsables del patrón limitante de espasticidad. Es necesario un examen clínico para evaluar los músculos en un patrón de espasticidad focal y es posible que el uso de electromiografía, ultrasonido muscular o estimulación eléctrica, aumente la precisión de las inyecciones de Neuronox®. En pacientes pediátricos, la máxima dosis acumulativa en un intervalo de 3 meses, por lo general, no debe exceder 8.0 U/kg de peso corporal o 300 U, eligiendo el menor de los dos valores.

Espasticidad:

En estudios clínicos para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades superiores, la dosis de toxina botulínica tipo A por músculo, varió entre 0.5 y 2.0 U/kg de peso corporal en las extremidades superiores por sesión de tratamiento.

La dosis total varió entre 3.0 y 8.0 U/kg de peso corporal y no excedió de 300 Unidades dividido entre los músculos seleccionados en cualquier sesión de tratamiento. En estudios clínicos para el tratamiento de la deformidad en pie equino, la dosis de toxina botulínica tipo A por músculo varió de 2.0 a 4.0 Unidades/kg de peso corporal en las extremidades inferiores por sesión de tratamiento. La dosis total fue de 4.0 U/kg de peso corporal o 200 Unidades (la que fuera menor) dividida entre uno o dos sitios en el músculo gastrocnemio medial y lateral de una o las dos piernas en cualquier sesión de tratamiento.

Puede que, después de la inyección inicial en el músculo gastrocnemio, sea necesario considerar incluir al tibial anterior o al tibial posterior para una mejoría adicional de la posición del pie al golpear el talón y al permanecer de pie.

La siguiente tabla busca suministrar lineamientos de dosificación para la inyección de Neuronox® en el tratamiento de la espasticidad focal en niños de 2 años y mayores.

Músculos de extremidad superior	Dosis en unidades/kg/músculo	Número de inyecciones por músculo
Bíceps Braquial	0.5 - 2.0	2-4 sitios
Braquialis	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Braquiorradial	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Flexor ulnar del carpo	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Flexor radial del carpo	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Pronador redondo	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Pronador cuadrado	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Flexor profundo de los dedos	0.5 - 2.0	1 sitio
Flexor superficial de los dedos	0.5 - 2.0	1 sitio
Flexor largo del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio
Flexor corto del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio
Oponente del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio
Aductor del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio

Músculos de extremidad inferior	Dosis en unidades/kg/músculo	Número de inyecciones por músculo
Aductores de la cadera (aductor largo, aductor corto, aductor magno, isquiotibiales mediales)	4.0	2 sitios
Gastrocnemius medial	2.0	1-2 sitios
Lateral	2.0	1-2 sitios

Por lo general, la mejoría clínica se presenta dentro de las dos primeras semanas después de la inyección. Se deberán administrar nuevas dosis cuando el efecto clínico de una inyección previa haya disminuido, pero típicamente la frecuencia de inyección no deberá exceder un tratamiento cada tres meses. El grado de

espasticidad muscular en el momento de la reinyección puede llegar a hacer necesarias alteraciones de la dosis de Neuronox® y de los músculos a inyectar.

Espasticidad focal de las extremidades superiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:

En estudios clínicos controlados y abiertos, se utilizaron las siguientes dosis de toxina botulínica tipo A para los músculos individuales (dosis máxima total de 400 U por sesión de tratamiento):

Músculo	Dosis Total; Número de Sitios
Bíceps braquial	100 – 200 U; 1 a 4 sitios
Flexor profundo de los dedos	15 – 50 U; 1-2 sitios
Flexor superficial de los dedos	15 – 50 U; 1-2 sitios
Flexor radial del carpo	15 – 60 U; 1-2 sitios
Flexor ulnar del carpo	10 – 50 U; 1-2 sitios
Aductor del pulgar	20 U; 1-2 sitios
Flexor largo del pulgar	20 U; 1-2 sitios

En estudios clínicos controlados y abiertos y en estudios no controlados, se administraron dosis de toxina botulínica tipo A, que usualmente variaron entre 200 y 240 U en los músculos flexores y de la muñeca (las cuales fueron divididas entre los músculos seleccionados) en una sesión de tratamiento dada. En estudios clínicos controlados, la mejoría del tono muscular se presentó dentro de las primeras dos semanas de tratamiento con toxina botulínica tipo A, observándose por lo general el efecto pico dentro de un periodo de 4 a 6 semanas. En un estudio de continuación abierto no controlado, la mayoría de los pacientes recibió una nueva inyección de toxina botulínica después de un intervalo de 12 a 16 semanas, cuando el efecto sobre el tono muscular había disminuido. Los pacientes en cuestión, recibieron hasta cuatro inyecciones (con una dosis acumulativa máxima de 960 U) de toxina botulínica tipo A, a lo largo de 54 semanas. Si el médico tratante lo considera apropiado, es posible administrar nuevas dosis cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido. Por lo general, las nuevas inyecciones no deberán ser administradas antes de 12 semanas. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección, pueden llegar a hacer necesarias alteraciones de la dosis de Neuronox® y de los músculos a inyectar. Se deberá utilizar la dosis eficaz más baja.

Espasticidad focal de las extremidades inferiores (tobillo) asociada con accidente cerebrovascular en adultos:

La dosis recomendada para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades inferiores que involucra el tobillo en adultos es de 300 U, distribuidas en 3 músculos. Si el médico tratante lo considera apropiado, se puede repetir el tratamiento con Neuronox® cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido, pero no antes de que hayan transcurrido 12 semanas desde la administración de la inyección anterior.

Tabla: Dosificación de Neuronox® por músculo para espasticidad de las extremidades inferiores en adultos

Músculo	Dosis recomendada Dosificación total; Número de sitios
Gastrocnemio Cabeza medial Cabeza lateral	75 Unidades; 3 sitios
Soleo	75 Unidades; 3 sitios
Tibial posterior	75 Unidades; 3 sitios

Disfonía espasmódica:

A menos que la inyección sea realizada bajo visualización directa, se utiliza una aguja electromiográfica recubierta con teflón y la inyección es realizada empleando orientación electromiográfica. Para la disfonía espasmódica aductora, la dosis inicial recomendada es de 1.0 a 2.5 U en un volumen de 0.1 mL inyectado en cada músculo tiroaritenideo. En los tratamientos subsecuentes, la dosis puede ser ajustada alterando la concentración de acuerdo a las características del paciente y de la respuesta a la terapia previa. Puede que en ocasiones un paciente necesite hasta 3 U por cuerda vocal. Sin embargo, con el paso de los años de tratamiento, muchos pacientes han reducido su dosis hasta una dosis tan baja como 0.2 U por músculo tiroaritenideo.

Para el tratamiento de la disfonía espasmódica abductora se suelen inyectar 2.0 a 5.0 U de Neuronox® unilateralmente en un músculo cricoaritenideo posterior a través de un abordaje transcricoideo, supracricoideo o retrocricoideo lateral.

La inyección suele ser administrada con el paciente en posición supina y con una almohada pequeña colocada bajo los hombros para mejorar la exposición laríngea. Para la disfonía espasmódica aductora se identifican los puntos de referencia de la superficie laríngea, incluyendo el cartílago tiroideos y cricoides, y en particular el pequeño hueco de la membrana cricotiroidea. La identificación precisa de los puntos de referencia es una parte crítica de este procedimiento y puede llegar a resultar difícil en los individuos con cuello grueso.

También para el tratamiento de la disfonía espasmódica aductora, la aguja de registro EMG es avanzada en la línea media a través de la membrana cricotiroidea, dirigiendo la aguja en dirección rostral y con un ángulo aproximado de 30° en dirección lateral hacia el músculo tiroaritenoso designado. Para un procedimiento bilateral, la aguja es redirigida hacia el músculo contralateral correspondiente. Una vez dentro del músculo, la actividad electromiográfica de inserción es audible y la colocación puede ser confirmada pidiendo al paciente que articule una “e”. Una vez confirmada la colocación de la aguja se inyecta la dosis requerida de Neuronox® en un volumen de 0.1 mL (por lo general sin exceder 5 U).

En todos los casos de disfonía espasmódica abductora, se deberá realizar una endoscopia antes de cada tratamiento para evaluar la actividad dinámica de cada cuerda vocal y el tamaño de la vía aérea al nivel de la glotis. Típicamente se elige al músculo cricoaritenoso posterior (PCA) del lado más activo para la terapia. Se deberá utilizar un abordaje retrocricoideo en el cual la aguja de inyección, la cual contiene entre 2 y 5 U de Neuronox® en un volumen de 0.1 mL, es dirigida hacia el PCA describiendo una curva al nivel del cartílago cricoides para posicionarla detrás de la laringe. La laringe puede ser rotada lateralmente en el lado apropiado para mejorar el acceso. Para confirmar la colocación de la aguja, el paciente inhala con fuerza para activar el PCA, lo cual produce un patrón de interferencia EMG característico. A continuación se efectúa la inyección de Neuronox®. Se recomienda realizar exclusivamente inyecciones unilaterales en cada sesión de tratamiento. La determinación del PCA que debe ser inyectado en una sesión de tratamiento dada es realizada a través de una revisión endoscópica previa. Las sesiones de tratamiento son llevadas a cabo exclusivamente cuando la cuerda no inyectada presenta suficiente movimiento para prevenir estridor en el caso de que la cuerda inyectada se vuelva inmóvil. Ocasionalmente, un paciente con disfonía espasmódica abductora presentará un aumento de la actividad del músculo cricotiroideo —la cual también puede ser evaluada por EMG— y posiblemente se beneficiará de inyecciones suplementarias en dicho músculo.

Por lo general, el efecto pico es observado dentro de los 7 días posteriores a una inyección.

## Hiperhidrosis:

### Hiperhidrosis axilar primaria:

La dosis inicial recomendada es de 50 U de Neuronox® y es inyectada intradérmicamente utilizando una aguja calibre 30 en alícuotas de 0.1 a 0.2 mL distribuidas uniformemente en múltiples sitios (10-15) con una separación aproximada de 1-2 cm entre sí dentro del área hiperhidrótica de cada axila. El área hiperhidrótica puede ser definida utilizando técnicas de tinción estándar, por ejemplo, la prueba de yodo-almidón de Minor. Neuronox® es reconstituido con solución salina al 0.9% libre de preservantes (100 U/4 mL). Cada dosis es inyectada a una profundidad aproximada de 2 mm y en un ángulo de 45 grados respecto a la superficie de la piel con el lado del bisel hacia arriba para minimizar la filtración y para asegurar que el líquido inyectado permanezca dentro de la dermis.

Por lo general, la mejoría clínica suele presentarse dentro de la primera semana posterior a la inyección. La duración media de la respuesta después de tratamientos repetidos (hasta 4 tratamientos en pacientes tratados con 50 U de toxina botulínica tipo A) fue de 6-8 meses.

Es posible administrar una nueva inyección de Neuronox® cuando el efecto clínico de una inyección previa haya disminuido y el médico tratante lo considere necesario. Las inyecciones no deberán ser repetidas con una frecuencia que exceda un tratamiento cada dos meses.

## Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga:

### Trastornos de la vejiga:

Los pacientes no deberán presentar infección en el tracto urinario antes del tratamiento. Deberán administrarse antibióticos profilácticos 1-3 días antes del tratamiento, en el día del tratamiento y 1-3 días después del tratamiento.

Generalmente se recomienda que los pacientes discontinúen el tratamiento antiplaquetario al menos tres días antes del procedimiento de inyección. Los pacientes con terapia anticoagulante deben ser controlados adecuadamente para disminuir el riesgo de sangrado.

### Vejiga hiperactiva:

Debe realizarse una instilación intravesical de anestésico local diluido con o sin sedación antes de la inyección, de conformidad con la práctica local. Si se realiza una instilación local de anestésico, la vejiga debe ser drenada e irrigada con solución salina estéril antes de la inyección.

La dosis recomendada es de 100 Unidades de Neuronox®. La dilución recomendada es 100 Unidades/10 mL con solución salina no preservada 0.9%. Elimine cualquier sobrante de solución salina.

El Neuronox® reconstituido (100 Unidades/10 mL) es inyectado en el músculo detrusor por medio de un cistoscopio flexible o rígido, evitando el trigono. La vejiga debe ser instilada con suficiente solución salina para lograr una adecuada visualización para las inyecciones, pero debe evitarse la sobredistensión.

La aguja de inyección deberá llenarse con aproximadamente 1 mL de Neuronox® reconstituido antes de iniciar las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para remover el aire atrapado.

La aguja deberá ser insertada aproximadamente 2 mm en el detrusor y se deberán realizar 20 inyecciones de 0.5 mL cada una (para un volumen total de 10 mL) con una separación aproximada de 1 cm entre sí (ver figura 1). Para la inyección final, se deberá inyectar aproximadamente 1 mL de solución salina normal estéril para administrar la dosis completa. Después de la administración de las inyecciones, la solución salina utilizada para la visualización de la pared de la vejiga no deberá ser drenada para que los pacientes puedan demostrar su capacidad de evacuar antes de abandonar la clínica. El paciente deberá ser observado durante 30 minutos como mínimo después de las inyecciones y hasta que haya ocurrido una evacuación espontánea.

La mejoría clínica puede presentarse dentro de un periodo de 2 semanas.

Los pacientes deberán ser considerados para una nueva administración cuando el efecto clínico de las inyecciones previas haya disminuido (la duración media, en estudios clínicos de Fase 3 con toxina botulínica tipo A, fue de 166 días [~24 semanas]), pero no antes de 3 meses después de la administración anterior, en la vejiga.

Hiperactividad neurogénica del detrusor:

Es posible utilizar una instilación intravesical de un anestésico local diluido con o sin sedación, o anestesia general antes de la inyección de conformidad con la práctica local. Si se lleva a cabo una instilación de un anestésico local, la vejiga deberá ser drenada e irrigada con solución salina estéril antes de la inyección.

La dosis recomendada es de 200 U de Neuronox®.

Reconstituya un vial de 200 U de Neuronox® con 6 ml de solución salina al 0.9% libre de preservantes y mezcle suavemente el contenido del vial. Extraiga 2 ml del

vial a cada una de tres jeringas de 10 mL. Complete la reconstitución añadiendo 8 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes a cada una de las jeringas de 10 mL y mezcle con cuidado. Siguiendo el procedimiento anterior se obtendrán tres jeringas de 10 mL que contendrán 10 mL (~67 U) cada una, para un total de 200 U de Neuronox® reconstituido. Utilice el producto inmediatamente después de su reconstitución en la jeringa. Deseche toda solución salina no utilizada.

Neuronox® reconstituido (200 U/30 mL) es inyectado en el músculo detrusor por medio de un cistoscopio flexible o rígido evitando el trígono. La vejiga deberá ser instilada con suficiente solución salina para obtener una visualización adecuada para las inyecciones, pero se deberá evitar una distensión excesiva.

La aguja de inyección deberá ser llenada con aproximadamente 1 mL, antes del inicio de las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para eliminar todo aire presente. La aguja deberá ser insertada aproximadamente 2 mm en el detrusor y se deberán realizar 30 inyecciones de 1 mL cada una (para un volumen total de 30 mL) con una separación aproximada de 1 cm entre sí. Para la inyección final, se deberá inyectar aproximadamente 1 mL de solución salina normal estéril para administrar la dosis completa. Después de la administración de las inyecciones, la solución salina utilizada para la visualización de la pared de la vejiga deberá ser drenada. El paciente deberá ser observado durante 30 minutos como mínimo, después de las inyecciones.

La mejoría clínica puede presentarse dentro de un periodo de 2 semanas. Los pacientes deberán ser considerados para una nueva administración cuando el efecto clínico de las inyecciones previas haya disminuido (la duración media, en estudios clínicos de fase 3 con toxina botulínica tipo A, fue de 256-295 días o 36-42 semanas), pero no antes de 3 meses después de la administración anterior, en la vejiga.

Alternativo en la profilaxis del dolor de cabeza en migraña crónica:

La dilución recomendada es de 100 unidades/2 mL, con una concentración final de 5 unidades por 0.1 mL. La dosis recomendada para tratar la migraña crónica es de 155 a 195 unidades administradas intramuscularmente (IM) utilizando una aguja estéril calibre 30, de 0.5 pulgadas, en inyecciones de 0.1 mL (5 unidades) por sitio.

Las inyecciones deberán ser divididas entre 7 áreas específicas de los músculos de la cabeza/cuello según se especifica en la siguiente tabla. Puede ser necesario utilizar una aguja de 1 pulgada en la región del cuello en el caso de los pacientes con músculos del cuello gruesos. Con excepción del músculo procerus, el cual **deberá ser inyectado en un sitio (línea media), todos los músculos deberán ser inyectados bilateralmente utilizando la dosis mínima por músculo señalada en la**

siguiente tabla, ubicándose la mitad del número de sitios de inyección en el lado derecho y la otra mitad en el lado izquierdo de la cabeza y el cuello. Se recomienda repetir el tratamiento cada 12 semanas. De haber una ubicación (o ubicaciones) del dolor predominante(s), es posible administrar inyecciones adicionales en uno o ambos lados en un máximo de 3 grupos de músculos específicos (occipital, temporal y trapecio) hasta alcanzar la dosis máxima por músculo indicada en la siguiente tabla.

**Dosis de Neuronox® por músculo en migraña crónica**

	<b>Dosis Recomendada</b>
Área de la Cabeza/Cuello	Número Total de Unidades (número de sitios de inyección I M <sup>a</sup> )
Corrugador <sup>b</sup>	10 unidades (2 sitios)
Prócer	5 unidades (1 sitio)
Frontal <sup>b</sup>	20 unidades (4 sitios)
Temporal <sup>b</sup>	40 unidades (8 sitios); máximo: 50 unidades (hasta 10 sitios)
Occipital <sup>b</sup>	30 unidades (6 sitios); máximo: 40 unidades (hasta 8 sitios)
Grupo de músculos paraespinales cervicales <sup>b</sup>	20 unidades (4 sitios)
Trapecio <sup>b</sup>	30 unidades (6 sitios); máximo: 50 unidades (hasta 10 sitios)

Rango de Dosis Total:	155 unidades a 195 unidades
-----------------------	-----------------------------

a Cada sitio de inyección IM = 0.1 mL = 5 unidades de Neuronox®

b Dosis distribuida bilateralmente en el caso de la dosis mínima

**Líneas faciales hiperfuncionales:**

**Líneas glabellares:**

Neuronox® reconstituido (50 U/1.25 mL o 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Se administra un volumen de 0.1 mL (4 U) en cada uno de los cinco sitios de inyección: dos inyecciones en cada músculo corrugador y una inyección en el músculo procerus para una dosis total de 20 U.

A fin de reducir la incidencia de ptosis, evítense las inyecciones cerca del músculo elevador palpebral superior, particularmente en los pacientes con complejos depresores del entrecejo de mayor tamaño. Las inyecciones en la parte medial del corrugador y en la parte central de la ceja deberán ser aplicadas al menos 1 cm por encima del reborde óseo supraorbitario.

La mejoría de las líneas verticales entre las cejas (líneas glabellares) suele comenzar dentro de un periodo de 1 a 2 días, incrementándose en intensidad durante la primera semana posterior al tratamiento. La duración del efecto es de aproximadamente 3-4 meses en la mayoría de los pacientes. En algunos pacientes se ha reportado una duración del efecto de hasta 6 meses. La frecuencia de tratamiento no deberá exceder un tratamiento cada tres meses. (Ver figura 2)

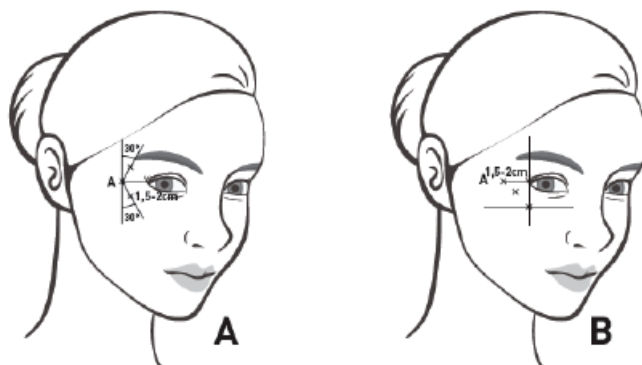


**Figura 2. Sitios de inyección de Neuronox® para el tratamiento de arrugas glabellares**

Líneas en la frente:

Neuronox® reconstituido (50 U/1.25 mL o 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Por lo general se inyectan 2-6 U intramuscularmente en cada uno de los 4 sitios de inyección en el músculo frontal (cada 1-2 cm a lo largo de cualquiera de los lados de un pliegue profundo de la piel de la frente, 2-3 cm por encima de la ceja) para una dosis total de hasta 24 U. Líneas laterales del canto (patas de gallo):

Neuronox® reconstituido (50 U/1.25 mL o 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Por lo general se deben inyectar 2-6 U bilateralmente en cada uno de los sitios de inyección (1-3 sitios) a una profundidad de 2-3 mm lateralmente con respecto al reborde orbitario lateral, donde se observa la mayoría de las líneas de una sonrisa forzada. Las inyecciones deben ser aplicadas al menos 1 cm fuera de la órbita ósea y no deben ser aplicadas en la parte medial de la línea vertical que atraviesa al canto lateral, ni tampoco cerca del margen inferior del cigoma. (Ver figura 3)



**Figura 3. Sitios de inyección de Neuronox® para el tratamiento de las líneas del canto lateral**

Todas las indicaciones:

En ausencia del efecto deseado después de la primera sesión de tratamiento (es decir, ausencia de mejoría clínica significativa con respecto a la línea basal antes de que transcurra un mes después de la inyección), se deberán tener en consideración las siguientes acciones:

- Verificación clínica del efecto de la toxina sobre el músculo (o músculos) inyectado(s), lo cual puede incluir un examen electromiográfico por parte de un especialista experimentado en electromiografía.
  - Análisis de las potenciales causas de la falta de efecto, por ejemplo, selección inapropiada de los músculos a inyectar, dosis insuficiente, técnica de inyección deficiente, contractura fija, debilidad relativa de los músculos antagonistas y/o formación de anticuerpos neutralizantes contra la toxina;
  - Reevaluación de la idoneidad del tratamiento con toxina botulínica tipo A.
- Para la segunda sesión de tratamiento, en ausencia de efectos no deseados después de la primera sesión de tratamiento, el médico deberá tener en consideración lo siguiente:

- Ajuste de la dosis tomando en cuenta el análisis de la falla del tratamiento previo;
- Uso de orientación EMG según sea apropiado;
- Mantenimiento de un intervalo de tres meses entre las dos sesiones de tratamiento.

En caso de falla en el tratamiento o una disminución del efecto después de un nuevo tratamiento, tomando en cuenta los ajustes de la dosis y los objetivos de las

inyecciones, se deberán tener en consideración métodos de tratamiento alternativos.

Grupo etario:

Uso pediátrico:

Ha habido reportes espontáneos raros de muerte, en ocasiones asociada con neumonía por aspiración, en niños con parálisis cerebral severa después del tratamiento con toxina botulínica tipo A. No se ha establecido una asociación causal con la toxina botulínica en estos casos. Ha habido reportes posteriores a la comercialización sumamente raros de posibles efectos distantes del sitio de inyección en pacientes pediátricos con comorbilidades, predominantemente con parálisis cerebral, que han recibido >8 U/kg de toxina botulínica tipo A. Se deberá tener precaución extrema al tratar a pacientes pediátricos con debilidad neurológica significativa, disfagia o historial reciente de neumonía por aspiración o enfermedad pulmonar.

La seguridad y la eficacia de Neuronox® no han sido establecidas en niños menores de 2 años para la indicación de parálisis cerebral, en niños menores de 12 años para las indicaciones de blefarospasmo, espasmo hemifacial, estrabismo, disfonía espasmódica o distonía cervical idiopática, ni en pacientes menores de 18 años para las indicaciones de hiperhidrosis, espasticidad de las extremidades superiores e inferiores (tobillo) asociada con accidente cerebrovascular, cefaleas en migraña crónica, vejiga hiperactiva, hiperactividad neurogénica del detrusor o arrugas faciales del tercio superior.

Uso geriátrico:

Los estudios adecuados como dosificación para pacientes geriátricos, aún no se han llevado a cabo. La selección de la dosis debe ser la misma; sin embargo, se recomienda utilizar la dosis efectiva más baja posible.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017004871 emitido mediante Acta No. 03 de 2017, numeral 3.1.6.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva concentración para el producto de la referencia.

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 03**

de 2017, numeral 3.1.6.1., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

**Composición:** Cada vial contiene 200U de Clostridium botulinum toxin type A complex

**Forma farmacéutica:** Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

**Indicaciones:**

Tratamiento de la hiperactividad muscular en las patologías abajo relacionadas, por su acción como agente inhibidor de la liberación de acetilcolina presináptica:

**Oftalmología:**

- Blefaroespasma esencial benigno o asociado a distonía.
- Estrabismo
- Distonía focal

**Neurología:**

- Parálisis cerebral
- Tremor
- Espasticidad
- Distonías
- Mioclonías
- Espasmo hemifacial
- Cefalea tensional
- Tortícolis espasmódica

**Urología:**

- Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga.

**Otorrinolaringología:**

- Temblor palatal esencial
- Disfonía espasmódica

**Dermatología:**

- Hiperhidrosis focal axilar y palmar
- Tratamiento de líneas faciales hiperfuncionales

**El uso para mejorar la apariencia de Tratamiento de líneas faciales hiperfuncionales no esta relacionado con la recuperación o mantenimiento de la capacidad funcional o vital de las personas**

**Traumatología/Ortopedia:**

- **Padecimientos espásticos, dolor en espalda, cuello y espina dorsal asociados a contracturas patológicas.**

**Alternativo en la profilaxis del dolor de cabeza en migraña crónica**

**Contraindicaciones:** No debe ser administrado cuando: los pacientes tuvieran hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la fórmula de neuronox®. Los pacientes tuvieran disturbios en la unión neuromuscular (ejemplo, miastenia grave, síndrome de lambert-eaton o esclerosis lateral amiotrófica). (Las enfermedades pueden agravarse debido a la actividad del medicamento como relajante muscular). El medicamento se utiliza en el tratamiento de distonía cervical en los pacientes con disturbio respiratorio grave. Los pacientes son gestantes, mujeres con potencial para tener hijos o madres lactantes.

**Precauciones y advertencias:** Neuronox® debe ser administrado con cuidado en: pacientes en tratamiento con otros relajantes musculares (ejemplo, cloruro de tubocurarina, dantroleno sódico, etc.) (El relajamiento muscular puede ser potenciado o los riesgos de disfagia pueden ser aumentados). Los pacientes en tratamientos con medicamentos de actividad relajante muscular, ejemplo, espectinomina HCl, antibióticos aminoglicósidos (sulfato de gentamicina, sulfato de neomicina, etc.), antibióticos polipeptídicos (sulfato de polimixina b, etc.), antibióticos a base de tetraciclina, antibióticos a base de lincomicina (lincosamidas), relajantes musculares (baclofen etc.), agentes anticolinérgicos (butilbromuro de escopolamina, trihexilfenidil HCl, etc.), benzodiazepina y drogas similares (diazepam, etizolam, etc.), medicamentos a base de benzamida (tiaprida hci , sulpirida, etc.). (El relajamiento muscular puede ser potenciado o los riesgos de disfagia pueden ser aumentados). Dado que el principio activo de este medicamento es la toxina botulínica del tipo a de clostridium botulinum, una neurotoxina derivada del clostridium botulinum, las dosis y las frecuencias de administración recomendadas deben ser observadas con una total comprensión de las precauciones en su utilización. Los médicos que administran el medicamento deben conocer la anatomía relevante neuromuscular y/u orbital del área involucrada y cualesquiera alteración en la anatomía debido a procedimientos quirúrgicos anteriores. También es **necesaria una comprensión de las técnicas electromiográficas estándares**

para la administración del medicamento. La dosis y la frecuencia de la administración recomendadas para el neuronox® no deben ser excedidas.

**Reacciones adversas:** Frecuentes: general para todas las indicaciones: debilidad generalizada, fatiga, síndrome gripe-like, dolor y/o hematoma en el lugar de la inyección. Líneas glabellares: cefaleas, paresia facial; astenopía, ptosis, edema palpebral, lagrimeo, sequedad ocular, fasciculación; reacción lugar de inyección. (Eritema, edema, irritación, erupción, prurito, parestesia, dolor, molestias, escozor y hematoma). Blefarospasmo: ptosis del párpado, queratitis punctata, lagofthalmos, ojo seco, fotofobia y aumento del lagrimeo; irritación y edema facial. Distonía cervical: rinitis e infección de las vías respiratorias superiores; mareo, hipertonía, hipoestesia, somnolencia y dolor de cabeza; disfagia, sequedad de boca, náuseas; debilidad muscular, rigidez, dolor musculoesquelético; dolor, astenia, síndrome gripal y malestar. Parálisis cerebral infantil: infección vírica e infección de oído; somnolencia, parestesia; erupción cutánea; mialgia y debilidad muscular; incontinencia urinaria; alteración de la marcha y malestar. Espasticidad focal del miembro superior asociada a ictus: hipertonía; equimosis y púrpura; dolor en extremidades y debilidad muscular; hemorragia e irritación en el lugar de inyección Hiperhidrosis primaria de la axila: dolor de cabeza; sofocos; hiperhidrosis; reacciones y dolor en el punto de inyección. Vejiga hiperactiva: infección vías urinarias, bacteriuria, disuria, retención urinaria, polaquiuria, leucocituria. Incontinencia urinaria: infección de las vías urinarias; insomnio; estreñimiento; debilidad muscular, espasmo muscular; retención urinaria, hematuria, disuria, divertículo vesical; dificultad para andar; disreflexia autonómica, caída. Espasticidad de las piernas tras un ictus en el ads.: disfagia, boca seca; debilidad de los músculos de la pierna; marcha anormal; lesiones accidentales/caídas; ambliopía. Espasticidad de los brazos tras un ictus en el ads.: disfagia; debilidad de los músculos del brazo; lesiones accidentales/caídas. Tortícolis espasmódica: cefaleas, vértigo, paresia facial; visión borrosa, reducción de la agudeza visual; disfonía, disnea; disfagia, sequedad de boca; debilidad muscular, dolor en el cuello, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor en las extremidades, rigidez musculoesquelética. Espasticidad por parálisis cerebral infantil: diarrea; debilidad de los músculos de la pierna; incontinencia urinaria; marcha anormal; lesiones accidentales por caídas. Migraña crónica: cefalea, migraña, paresia facial; ptosis palpebral; prurito, erupción cutánea; dolor del cuello, mialgia, dolor musculoesquelético, rigidez musculoesquelética, espasmos musculares, tirantez muscular y debilidad muscular.

**Interacciones:** Precaución uso concomitante con: aminoglucósidos y bloqueantes no despolarizantes de tipo curare.

**Efecto reducido por: 4-aminoquinolinas**

**Vía de administración: Intramuscular**

**Dosificación y Grupo Etario:**

**General: Neuronox® debe ser administrado solo por médicos con la calificación apropiada y con experiencia en el tratamiento y en el uso del equipo necesario.**

**Los niveles de dosis óptimos y el número de sitios de inyección por músculo no han sido establecidos para todas las indicaciones. La dosis exacta y el número de sitios de inyección deberán ser determinados de acuerdo con las necesidades del paciente con base en el tamaño, el número y la ubicación de los músculos involucrados, en la severidad de la enfermedad, en la presencia de debilidad muscular local, en la respuesta al tratamiento previo y en la condición médica del paciente. Como con cualquier tratamiento con medicamento, la administración inicial en un paciente sin experiencia previa al tratamiento deberá comenzar con la dosis más baja recomendada. Si fuese necesario, dicha dosis puede ser incrementada gradualmente en tratamientos subsecuentes hasta alcanzar la dosis máxima generalmente estudiada o indicada. En general, Neuronox® no deberá ser inyectado con una frecuencia mayor a un tratamiento cada tres meses. Se deben seguir las indicaciones específicas con respecto a la dosis y a la administración. Si bien no hay datos disponibles derivados de estudios clínicos controlados acerca del tratamiento concurrente de múltiples indicaciones, en general, como consideración práctica al tratar a pacientes adultos (incluyendo el tratamiento para múltiples indicaciones), la dosis acumulativa máxima no deberá exceder 400 U en un intervalo de 3 meses.**

**En el tratamiento de paciente pediátricos, la dosis acumulativa máxima en un intervalo de 3 meses, generalmente no deberá exceder 8 U/kg de peso corporal o 300 U, eligiendo el menor de los dos valores. Los resultados clínicos (incluyendo los riesgos) para dosis más elevadas en los diferentes grupos de edad no han sido establecidos completamente. El término "Unidad" (U) en el cual se basa la dosis es una medición específica de la actividad de la toxina que es propia de la formulación de cada toxina botulínica tipo A. Por lo tanto, las U utilizadas para describir la actividad de Neuronox® son diferentes de las utilizadas para describir la actividad de otras preparaciones de toxina botulínica y las U representativas de la actividad de Neuronox®, no son intercambiables con las U de otros productos. Las dosis para los pacientes mayores de 65 años son las mismas.**

que para los adultos más jóvenes. La administración inicial deberá comenzar con la dosis más baja recomendada para la indicación específica. La seguridad y eficacia de Neuronox® no ha sido establecida en niños menores de 2 años, para la indicación de espasticidad de las extremidades superiores e inferiores asociada con parálisis cerebral; en niños menores de 12 años para las indicaciones de blefaroespasma, espasmo hemifacial, distonía cervical, estrabismo o disfonía espasmódica ni en pacientes menores de 18 años para las indicaciones de hiperhidrosis, espasticidad de las extremidades superiores e inferiores (tobillo) asociada con accidente cerebrovascular, cefaleas en migraña crónica, vejiga hiperactiva, hiperactividad neurogénica del detrusor o arrugas en la parte superior del rostro. En investigaciones clínicas, la toxina botulínica tipo A reconstituida, ha sido inyectada utilizando una aguja estéril calibre 25 a 30, de longitud apropiada para el músculo esquelético y para las indicaciones dermatológicas. La localización del músculo objetivo mediante guía electromiográfica, estimulación del nervio o técnicas ecográficas pueden ser útil.

Las inyecciones intradetrusor son realizadas bajo visualización directa vía cistoscopio con una aguja apropiada. Se recomienda que Neuronox® sea usado para un único uso y en una única sesión de tratamiento. Para instrucciones más específicas sobre la dilución, manejo y disposición de residuos del producto.

#### Blefaroespasma:

La dosis recomendada inicial es de 1.25 a 2.5 U (volumen de 0.05 mL a 0.1 mL en cada sitio) inyectadas en el orbicular medial y lateral del párpado superior y en el orbicular lateral del párpado inferior.

El evitar la inyección cerca del elevador palpebral superior puede reducir la incidencia de ptosis del párpado. El evitar la inyección en el párpado inferior medial (reduciendo así la difusión al oblicuo inferior) puede que reduzca la incidencia de diplopía. Puede presentarse con frecuencia equimosis en los tejidos blandos de los párpados. Ello puede ser minimizado aplicando presión ligera al sitio de inyección inmediatamente después de la administración. En general, el efecto inicial de las inyecciones es observado dentro de 3 días y el efecto pico es alcanzado una a dos semanas después del tratamiento. Cada tratamiento dura aproximadamente 3 meses; una vez transcurrido este tiempos los cuales, el procedimiento puede repetirse, según sea necesario. La dosis inicial no deberá exceder 25 U por ojo. En las sesiones de **tratamiento sucesivas, la dosis puede ser incrementada al doble en comparación con la dosis administrada previamente, si se considera que la**

respuesta al tratamiento inicial fue insuficiente (definida como un efecto que dura menos de dos meses). Sin embargo en la mayoría de las situaciones, parece haber un aumento mínimo del beneficio al inyectar más de 5 U por sitio. En general, la dosis acumulativa de Neuronox® para el tratamiento del blefaroespasma no deberá exceder 200 U en un periodo de 2 meses.

#### Espasmo Hemifacial:

Los pacientes con espasmo hemifacial o trastornos del nervio craneal VII deberán ser tratados como los pacientes con blefaroespasma unilateral, inyectándose otros músculos faciales afectados (corrugador, cigomático mayor, orbicular de la boca) según sea necesario. En general, la dosis acumulativa de Neuronox® para el tratamiento del espasmo hemifacial no deberá exceder 200 U en un periodo de 2 meses.

#### Estrabismo:

Neuronox® debe ser inyectado, en los músculos extraoculares, siendo necesaria orientación electromiográfica. Para preparar el ojo para una inyección de Neuronox®, se recomienda la administración de varias gotas de un anestésico local y un descongestionante ocular, varios minutos antes de la inyección.

Dosis iniciales: utilídense las dosis más bajas para el tratamiento de desviaciones leves y dosis más elevadas para desviaciones más pronunciadas.

1. Para músculos verticales y para estrabismo horizontal de menos de 20 dioptrías de prisma: 1.25 a 2.5 U (0.05 a 0.10 mL) en cualquier músculo individual dado.
2. Para estrabismo horizontal de 20 a 50 dioptrías de prisma: 2.5 a 5 U (0.10 a 0.20 mL) en cualquier músculo individual dado.
3. Para parálisis del nervio craneal VI que persiste durante un mes o más: 1.25 a 2.5 U (0.05 a 0.10 mL) en el recto medial. Las dosis iniciales de Neuronox® suelen inducir parálisis de los músculos inyectados uno a dos días después de la inyección. La intensidad de la parálisis se incrementa durante la primera semana. La parálisis dura 2 a 6 semanas y se resuelve gradualmente a lo largo de un periodo similar. Las correcciones excesivas de más de 6 meses de duración han sido raras. Aproximadamente la mitad de los pacientes tratados necesitará dosis adicionales debido a una respuesta clínica inadecuada del músculo después de la dosis inicial o debido a factores mecánicos tales como restricciones o desviaciones altas.

o a la falta de fusión motora binocular para estabilizar la alineación. Se recomienda que los pacientes sean valorados 7-14 días después de cada inyección para evaluar el efecto de la dosis aplicada. Las dosis subsecuentes para los pacientes que experimenten parálisis completa del músculo objetivo deberán ser comparables a la dosis inicial. Las dosis subsecuentes para los pacientes que experimenten parálisis incompleta del músculo objetivo pueden ser incrementadas hasta dos veces, en comparación con la dosis administrada previamente. No se deberán administrar nuevas inyecciones hasta que los efectos de la dosis anterior hayan desaparecido, como lo evidencia el retorno de la función del músculo inyectado y de los músculos adyacentes. La dosis máxima recomendada en forma de una inyección única para cualquier músculo individual determinado es de 25 U. El volumen recomendado de inyección de Neuronox® para el tratamiento del estrabismo es de 0.05 mL a 0.15 mL por músculo.

#### **Distonía cervical:**

El tratamiento de la distonía cervical puede incluir, aunque sin limitarse a, la inyección de Neuronox® en el esternocleidomastoideo, el elevador de la escápula, los escalenos, el esplenio de la cabeza, el semiespinal, el largo y/o el trapecio o trapecios. En caso de haber cualquier dificultad para aislar los músculos individuales, las inyecciones deberán ser realizadas por un médico experimentado, empleando asistencia electromiográfica. En un estudio clínico controlado, las dosis de toxina botulínica tipo A variaron entre 95 y 360 U (con una media aproximada de 240 U). Como es el caso con cualquier tratamiento con un fármaco, la dosis inicial en un paciente sin experiencia previa al tratamiento deberá comenzar con la dosis más baja recomendada. No se deberán administrar más de 50 U en un sitio individual determinado. Puede que el limitar la dosis total inyectada en los músculos esternocleidomastoideos a 100 U o menos reduzca la incidencia de disfagia. El número óptimo de sitios de inyección depende del tamaño del músculo.

Por lo general, la mejoría clínica suele tener lugar dentro de las primeras dos semanas después de la inyección. El beneficio clínico máximo suele presentarse antes de que transcurran seis semanas después de la inyección. No se recomienda que los intervalos de tratamiento sean menores a dos meses. La duración del efecto benéfico reportada en estudios clínicos ha mostrado una variación sustancial (de 2 a 32 semanas) y típicamente ha sido de 12 a 16 semanas, aproximadamente. En general, la dosis acumulativa máxima para distonía cervical no deberá exceder 360 U en un intervalo de 3 meses.

Antes de la inyección de Neuronox® deberá realizarse identificación de los objetivos del tratamiento y de los músculos específicos responsables del patrón limitante de espasticidad. Es necesario un examen clínico para evaluar los músculos en un patrón de espasticidad focal y es posible que el uso de electromiografía, ultrasonido muscular o estimulación eléctrica, aumente la precisión de las inyecciones de Neuronox®. En pacientes pediátricos, la máxima dosis acumulativa en un intervalo de 3 meses, por lo general, no debe exceder 8.0 U/kg de peso corporal o 300 U, eligiendo el menor de los dos valores.

#### Espasticidad:

En estudios clínicos para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades superiores, la dosis de toxina botulínica tipo A por músculo, varió entre 0.5 y 2.0 U/kg de peso corporal en las extremidades superiores por sesión de tratamiento.

La dosis total varió entre 3.0 y 8.0 U/kg de peso corporal y no excedió de 300 Unidades dividido entre los músculos seleccionados en cualquier sesión de tratamiento. En estudios clínicos para el tratamiento de la deformidad en pie equino, la dosis de toxina botulínica tipo A por músculo varió de 2.0 a 4.0 Unidades/kg de peso corporal en las extremidades inferiores por sesión de tratamiento. La dosis total fue de 4.0 U/kg de peso corporal o 200 Unidades (la que fuera menor) dividida entre uno o dos sitios en el músculo gastrocnemio medial y lateral de una o las dos piernas en cualquier sesión de tratamiento.

Puede que, después de la inyección inicial en el músculo gastrocnemio, sea necesario considerar incluir al tibial anterior o al tibial posterior para una mejoría adicional de la posición del pie al golpear el talón y al permanecer de pie.

La siguiente tabla busca suministrar lineamientos de dosificación para la inyección de Neuronox® en el tratamiento de la espasticidad focal en niños de 2 años y mayores.

Músculos de extremidad superior	Dosis en unidades/kg/músculo	Número de inyecciones por músculo
Bíceps Braquial	0.5 - 2.0	2-4 sitios
Braquialis	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Braquiorradial	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Flexor ulnar del carpo	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Flexor radial del carpo	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Pronador redondo	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Pronador cuadrado	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Flexor profundo de los dedos	0.5 - 2.0	1 sitio
Flexor superficial de los dedos	0.5 - 2.0	1 sitio
Flexor largo del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio
Flexor corto del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio
Oponente del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio
Aductor del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio

Músculos de extremidad inferior	Dosis en unidades/kg/músculo	Número de inyecciones por músculo
Aductores de la cadera (aductor largo, aductor corto, aductor magno, isquiotibiales mediales)	4.0	2 sitios
Gastrocnemius medial	2.0	1-2 sitios
Lateral	2.0	1-2 sitios

Por lo general, la mejoría clínica se presenta dentro de las dos primeras semanas después de la inyección. Se deberán administrar nuevas dosis cuando el efecto clínico de una inyección previa haya disminuido, pero típicamente la frecuencia de inyección no deberá exceder un tratamiento cada tres meses. El grado de espasticidad muscular en el momento de la reinyección puede llegar a hacer necesarias alteraciones de la dosis de Neuronox® y de los músculos a inyectar.

### Espasticidad focal de las extremidades superiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:

En estudios clínicos controlados y abiertos, se utilizaron las siguientes dosis de toxina botulínica tipo A para los músculos individuales (dosis máxima total de 400 U por sesión de tratamiento):

Músculo	Dosis Total; Número de Sitios
Bíceps braquial	100 – 200 U; 1 a 4 sitios
Flexor profundo de los dedos	15 – 50 U; 1-2 sitios
Flexor superficial de los dedos	15 – 50 U; 1-2 sitios
Flexor radial del carpo	15 – 60 U; 1-2 sitios
Flexor ulnar del carpo	10 – 50 U; 1-2 sitios
Aductor del pulgar	20 U; 1-2 sitios
Flexor largo del pulgar	20 U; 1-2 sitios

En estudios clínicos controlados y abiertos y en estudios no controlados, se administraron dosis de toxina botulínica tipo A, que usualmente variaron entre 200 y 240 U en los músculos flexores y de la muñeca (las cuales fueron divididas entre los músculos seleccionados) en una sesión de tratamiento dada. En estudios clínicos controlados, la mejoría del tono muscular se presentó dentro de las primeras dos semanas de tratamiento con toxina botulínica tipo A, observándose por lo general el efecto pico dentro de un periodo de 4 a 6 semanas. En un estudio de continuación abierto no controlado, la mayoría de los pacientes recibió una nueva inyección de toxina botulínica después de un intervalo de 12 a 16 semanas, cuando el efecto sobre el tono muscular había disminuido. Los pacientes en cuestión, recibieron hasta cuatro inyecciones (con una dosis acumulativa máxima de 960 U) de toxina botulínica tipo A, a lo largo de 54 semanas. Si el médico tratante lo considera apropiado, es posible administrar nuevas dosis cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido. Por lo general, las nuevas inyecciones no deberán ser administradas antes de 12 semanas. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección, pueden llegar a hacer necesarias alteraciones de la dosis de Neuronox® y de los músculos a inyectar. Se deberá utilizar la dosis eficaz más baja.

**Espasticidad focal de las extremidades inferiores (tobillo) asociada con accidente cerebrovascular en adultos:**

La dosis recomendada para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades inferiores que involucra el tobillo en adultos es de 300 U, distribuidas en 3 músculos. Si el médico tratante lo considera apropiado, se puede repetir el tratamiento con Neuronox® cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido, pero no antes de que hayan transcurrido 12 semanas desde la administración de la inyección anterior.

Tabla: Dosificación de Neuronox® por músculo para espasticidad de las extremidades inferiores en adultos

Músculo	Dosis recomendada Dosificación total; Número de sitios
Gastrocnemio	
Cabeza medial	75 Unidades; 3 sitios
Cabeza lateral	75 Unidades; 3 sitios
Soleo	75 Unidades; 3 sitios
Tibial posterior	75 Unidades; 3 sitios

### Disfonía espasmódica:

A menos que la inyección sea realizada bajo visualización directa, se utiliza una aguja electromiográfica recubierta con teflón y la inyección es realizada empleando orientación electromiográfica. Para la disfonía espasmódica aductora, la dosis inicial recomendada es de 1.0 a 2.5 U en un volumen de 0.1 mL inyectado en cada músculo tiroaritenideo. En los tratamientos subsecuentes, la dosis puede ser ajustada alterando la concentración de acuerdo a las características del paciente y de la respuesta a la terapia previa. Puede que en ocasiones un paciente necesite hasta 3 U por cuerda vocal. Sin embargo, con el paso de los años de tratamiento, muchos pacientes han reducido su dosis hasta una dosis tan baja como 0.2 U por músculo tiroaritenideo.

Para el tratamiento de la disfonía espasmódica abductora se suelen inyectar 2.0 a 5.0 U de Neuronox® unilateralmente en un músculo cricoaritenideo posterior a través de un abordaje transcricoideo, supraticricoideo o retrocricoideo lateral.

La inyección suele ser administrada con el paciente en posición supina y con una almohada pequeña colocada bajo los hombros para mejorar la

exposición laríngea. Para la disfonía espasmódica aductora se identifican los puntos de referencia de la superficie laríngea, incluyendo el cartílago tiroides y cricoides, y en particular el pequeño hueco de la membrana cricotiroidea. La identificación precisa de los puntos de referencia es una parte crítica de este procedimiento y puede llegar a resultar difícil en los individuos con cuello grueso.

También para el tratamiento de la disfonía espasmódica aductora, la aguja de registro EMG es avanzada en la línea media a través de la membrana cricotiroidea, dirigiendo la aguja en dirección rostral y con un ángulo aproximado de 30° en dirección lateral hacia el músculo tiroaritenoso designado. Para un procedimiento bilateral, la aguja es redirigida hacia el músculo contralateral correspondiente. Una vez dentro del músculo, la actividad electromiográfica de inserción es audible y la colocación puede ser confirmada pidiendo al paciente que articule una “e”. Una vez confirmada la colocación de la aguja se inyecta la dosis requerida de Neuronox® en un volumen de 0.1 mL (por lo general sin exceder 5 U).

En todos los casos de disfonía espasmódica abductora, se deberá realizar una endoscopia antes de cada tratamiento para evaluar la actividad dinámica de cada cuerda vocal y el tamaño de la vía aérea al nivel de la glotis. Típicamente se elige al músculo cricoaritenoso posterior (PCA) del lado más activo para la terapia. Se deberá utilizar un abordaje retrocricoideo en el cual la aguja de inyección, la cual contiene entre 2 y 5 U de Neuronox® en un volumen de 0.1 mL, es dirigida hacia el PCA describiendo una curva al nivel del cartílago cricoides para posicionarla detrás de la laringe. La laringe puede ser rotada lateralmente en el lado apropiado para mejorar el acceso. Para confirmar la colocación de la aguja, el paciente inhala con fuerza para activar el PCA, lo cual produce un patrón de interferencia EMG característico. A continuación se efectúa la inyección de Neuronox®. Se recomienda realizar exclusivamente inyecciones unilaterales en cada sesión de tratamiento. La determinación del PCA que debe ser inyectado en una sesión de tratamiento dada es realizada a través de una revisión endoscópica previa. Las sesiones de tratamiento son llevadas a cabo exclusivamente cuando la cuerda no inyectada presenta suficiente movimiento para prevenir estridor en el caso de que la cuerda inyectada se vuelva inmóvil. Ocasionalmente, un paciente con disfonía espasmódica abductora presentará un aumento de la actividad del músculo cricotiroideo —la cual también puede ser evaluada por EMG— y posiblemente se beneficiará de inyecciones suplementarias en dicho músculo.

**Por lo general, el efecto pico es observado dentro de los 7 días posteriores a una inyección.**

## Hiperhidrosis:

### Hiperhidrosis axilar primaria:

La dosis inicial recomendada es de 50 U de Neuronox® y es inyectada intradérmicamente utilizando una aguja calibre 30 en alícuotas de 0.1 a 0.2 mL distribuidas uniformemente en múltiples sitios (10-15) con una separación aproximada de 1-2 cm entre sí dentro del área hiperhidrótica de cada axila. El área hiperhidrótica puede ser definida utilizando técnicas de tinción estándar, por ejemplo, la prueba de yodo-almidón de Minor. Neuronox® es reconstituido con solución salina al 0.9% libre de preservantes (100 U/4 mL). Cada dosis es inyectada a una profundidad aproximada de 2 mm y en un ángulo de 45 grados respecto a la superficie de la piel con el lado del bisel hacia arriba para minimizar la filtración y para asegurar que el líquido inyectado permanezca dentro de la dermis.

Por lo general, la mejoría clínica suele presentarse dentro de la primera semana posterior a la inyección. La duración media de la respuesta después de tratamientos repetidos (hasta 4 tratamientos en pacientes tratados con 50 U de toxina botulínica tipo A) fue de 6-8 meses.

Es posible administrar una nueva inyección de Neuronox® cuando el efecto clínico de una inyección previa haya disminuido y el médico tratante lo considere necesario. Las inyecciones no deberán ser repetidas con una frecuencia que exceda un tratamiento cada dos meses.

## Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga:

### Trastornos de la vejiga:

Los pacientes no deberán presentar infección en el tracto urinario antes del tratamiento. Deberán administrarse antibióticos profilácticos 1-3 días antes del tratamiento, en el día del tratamiento y 1-3 días después del tratamiento.

Generalmente se recomienda que los pacientes descontinúen el tratamiento antiplaquetario al menos tres días antes del procedimiento de inyección. Los pacientes con terapia anticoagulante deben ser controlados adecuadamente para disminuir el riesgo de sangrado.

### Vejiga hiperactiva:

Debe realizarse una instilación intravesical de anestésico local diluido con o sin sedación antes de la inyección, de conformidad con la práctica local. Si se realiza una instilación local de anestésico, la vejiga debe ser drenada e irrigada con solución salina estéril antes de la inyección.

La dosis recomendada es de 100 Unidades de Neuronox®. La dilución recomendada es 100 Unidades/10 mL con solución salina no preservada 0.9%.

Elimine cualquier sobrante de solución salina.

El Neuronox® reconstituido (100 Unidades/10 mL) es inyectado en el músculo detrusor por medio de un cistoscopio flexible o rígido, evitando el trígono. La vejiga debe ser instilada con suficiente solución salina para lograr una adecuada visualización para las inyecciones, pero debe evitarse la sobredistensión.

La aguja de inyección deberá llenarse con aproximadamente 1 mL de Neuronox® reconstituido antes de iniciar las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para remover el aire atrapado.

La aguja deberá ser insertada aproximadamente 2 mm en el detrusor y se deberán realizar 20 inyecciones de 0.5 mL cada una (para un volumen total de 10 mL) con una separación aproximada de 1 cm entre sí (ver figura 1). Para la inyección final, se deberá inyectar aproximadamente 1 mL de solución salina normal estéril para administrar la dosis completa. Después de la administración de las inyecciones, la solución salina utilizada para la visualización de la pared de la vejiga no deberá ser drenada para que los pacientes puedan demostrar su capacidad de evacuar antes de abandonar la clínica. El paciente deberá ser observado durante 30 minutos como mínimo después de las inyecciones y hasta que haya ocurrido una evacuación espontánea.

La mejoría clínica puede presentarse dentro de un periodo de 2 semanas.

Los pacientes deberán ser considerados para una nueva administración cuando el efecto clínico de las inyecciones previas haya disminuido (la duración media, en estudios clínicos de Fase 3 con toxina botulínica tipo A, fue de 166 días [~24 semanas]), pero no antes de 3 meses después de la administración anterior, en la vejiga.

**Hiperactividad neurogénica del detrusor:**

Es posible utilizar una instilación intravesical de un anestésico local diluido con o sin sedación, o anestesia general antes de la inyección de conformidad con la práctica local. Si se lleva a cabo una instilación de un anestésico local, la vejiga deberá ser drenada e irrigada con solución salina estéril antes de la inyección.

La dosis recomendada es de 200 U de Neuronox®.

Reconstituya un vial de 200 U de Neuronox® con 6 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes y mezcle suavemente el contenido del vial. Extraiga 2 mL del vial a cada una de tres jeringas de 10 mL. Complete la reconstitución añadiendo 8 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes a cada una de las jeringas de 10 mL y mezcle con cuidado. Siguiendo el procedimiento anterior se obtendrán tres jeringas de 10 mL que contendrán 10 mL (~67 U) cada una, para un total de 200 U de Neuronox® reconstituido. Utilice el producto inmediatamente después de su reconstitución en la jeringa. Deseche toda solución salina no utilizada.

Neuronox® reconstituido (200 U/30 mL) es inyectado en el músculo detrusor por medio de un cistoscopio flexible o rígido evitando el trigono. La vejiga deberá ser instilada con suficiente solución salina para obtener una visualización adecuada para las inyecciones, pero se deberá evitar una distensión excesiva.

La aguja de inyección deberá ser llenada con aproximadamente 1 mL, antes del inicio de las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para eliminar todo aire presente. La aguja deberá ser insertada aproximadamente 2 mm en el detrusor y se deberán realizar 30 inyecciones de 1 mL cada una (para un volumen total de 30 mL) con una separación aproximada de 1 cm entre sí. Para la inyección final, se deberá inyectar aproximadamente 1 mL de solución salina normal estéril para administrar la dosis completa. Después de la administración de las inyecciones, la solución salina utilizada para la visualización de la pared de la vejiga deberá ser drenada. El paciente deberá ser observado durante 30 minutos como mínimo, después de las inyecciones.

La mejoría clínica puede presentarse dentro de un periodo de 2 semanas. Los pacientes deberán ser considerados para una nueva administración cuando el efecto clínico de las inyecciones previas haya disminuido (la duración media, en estudios clínicos de fase 3 con toxina botulínica tipo A, fue de 256-295 días o 36-42 semanas), pero no antes de 3 meses después de la administración anterior, en la vejiga.

**Alternativo en la profilaxis del dolor de cabeza en migraña crónica:**

La dilución recomendada es de 100 unidades/2 mL, con una concentración final de 5 unidades por 0.1 mL. La dosis recomendada para tratar la migraña crónica es de 155 a 195 unidades administradas intramuscularmente (IM)

utilizando una aguja estéril calibre 30, de 0.5 pulgadas, en inyecciones de 0.1 mL (5 unidades) por sitio.

Las inyecciones deberán ser divididas entre 7 áreas específicas de los músculos de la cabeza/cuello según se especifica en la siguiente tabla. Puede ser necesario utilizar una aguja de 1 pulgada en la región del cuello en el caso de los pacientes con músculos del cuello gruesos. Con excepción del músculo procerus, el cual deberá ser inyectado en un sitio (línea media), todos los músculos deberán ser inyectados bilateralmente utilizando la dosis mínima por músculo señalada en la siguiente tabla, ubicándose la mitad del número de sitios de inyección en el lado derecho y la otra mitad en el lado izquierdo de la cabeza y el cuello. Se recomienda repetir el tratamiento cada 12 semanas. De haber una ubicación (o ubicaciones) del dolor predominante(s), es posible administrar inyecciones adicionales en uno o ambos lados en un máximo de 3 grupos de músculos específicos (occipital, temporal y trapecio) hasta alcanzar la dosis máxima por músculo indicada en la siguiente tabla.

Dosis de Neuronox® por músculo en migraña crónica

	Dosis Recomendada
Área de la Cabeza/Cuello	Número Total de Unidades (número de sitios de inyección   M <sup>a</sup> )
Corrugador <sup>b</sup>	10 unidades (2 sitios)
Prócer	5 unidades (1 sitio)
Frontal <sup>b</sup>	20 unidades (4 sitios)
Temporal <sup>b</sup>	40 unidades (8 sitios); máximo: 50 unidades (hasta 10 sitios)
Occipital <sup>b</sup>	30 unidades (6 sitios); máximo: 40 unidades (hasta 8 sitios)
Grupo de músculos paraespinales cervicales <sup>b</sup>	20 unidades (4 sitios)
Trapecio <sup>b</sup>	30 unidades (6 sitios); máximo: 50 unidades (hasta 10 sitios)

Rango de Dosis Total:	155 unidades a 195 unidades
-----------------------	-----------------------------

a Cada sitio de inyección IM = 0.1 mL = 5 unidades de Neuronox®

b Dosis distribuida bilateralmente en el caso de la dosis mínima

**Líneas faciales hiperfuncionales:**

**Líneas glabellares:**

**Neuronox® reconstituido (50 U/1.25 mL o 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Se administra un volumen de 0.1 mL (4**

U) en cada uno de los cinco sitios de inyección: dos inyecciones en cada músculo corrugador y una inyección en el músculo procerus para una dosis total de 20 U.

A fin de reducir la incidencia de ptosis, evítense las inyecciones cerca del músculo elevador palpebral superior, particularmente en los pacientes con complejos depresores del entrecejo de mayor tamaño. Las inyecciones en la parte medial del corrugador y en la parte central de la ceja deberán ser aplicadas al menos 1 cm por encima del reborde óseo supraorbitario.

La mejoría de las líneas verticales entre las cejas (líneas glabellares) suele comenzar dentro de un periodo de 1 a 2 días, incrementándose en intensidad durante la primera semana posterior al tratamiento. La duración del efecto es de aproximadamente 3-4 meses en la mayoría de los pacientes. En algunos pacientes se ha reportado una duración del efecto de hasta 6 meses. La frecuencia de tratamiento no deberá exceder un tratamiento cada tres meses. (Ver figura 2)



Figura 2. Sitios de inyección de Neuronox® para el tratamiento de arrugas glabellares

#### Líneas en la frente:

Neuronox® reconstituido (50 U/1.25 mL o 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Por lo general se inyectan 2-6 U intramuscularmente en cada uno de los 4 sitios de inyección en el músculo frontal (cada 1-2 cm a lo largo de cualquiera de los lados de un pliegue profundo de la piel de la frente, 2-3 cm por encima de la ceja) para una dosis total de hasta 24 U. Líneas laterales del canto (patas de gallo):

Neuronox® reconstituido (50 U/1.25 mL o 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Por lo general se deben inyectar 2-6 U bilateralmente

en cada uno de los sitios de inyección (1-3 sitios) a una profundidad de 2-3 mm

lateralmente con respecto al reborde orbitario lateral, donde se observa la mayoría de las líneas de una sonrisa forzada. Las inyecciones deben ser aplicadas al menos 1 cm fuera de la órbita ósea y no deben ser aplicadas en la parte medial de la línea vertical que atraviesa al canto lateral, ni tampoco cerca del margen inferior del cigoma. (Ver figura 3)

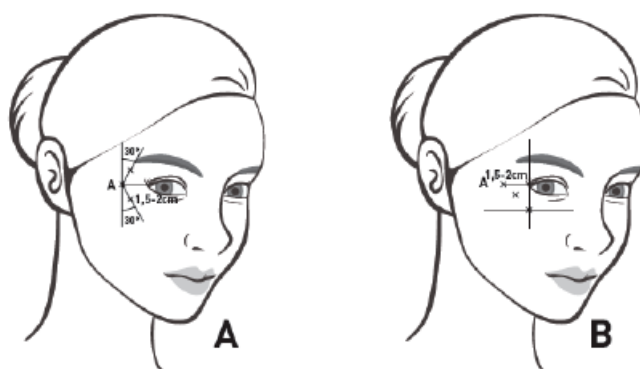


Figura 3. Sitios de inyección de Neuronox® para el tratamiento de las líneas del canto lateral

Todas las indicaciones:

En ausencia del efecto deseado después de la primera sesión de tratamiento (es decir, ausencia de mejoría clínica significativa con respecto a la línea basal antes de que transcurra un mes después de la inyección), se deberán tener en consideración las siguientes acciones:

- Verificación clínica del efecto de la toxina sobre el músculo (o músculos) inyectado(s), lo cual puede incluir un examen electromiográfico por parte de un especialista experimentado en electromiografía.
  - Análisis de las potenciales causas de la falta de efecto, por ejemplo, selección inapropiada de los músculos a inyectar, dosis insuficiente, técnica de inyección deficiente, contractura fija, debilidad relativa de los músculos antagonistas y/o formación de anticuerpos neutralizantes contra la toxina;
  - Reevaluación de la idoneidad del tratamiento con toxina botulínica tipo A.
- Para la segunda sesión de tratamiento, en ausencia de efectos no deseados después de la primera sesión de tratamiento, el médico deberá tener en

**consideración lo siguiente:**

- Ajuste de la dosis tomando en cuenta el análisis de la falla del tratamiento previo;
- Uso de orientación EMG según sea apropiado;
- Mantenimiento de un intervalo de tres meses entre las dos sesiones de tratamiento.

En caso de falla en el tratamiento o una disminución del efecto después de un nuevo tratamiento, tomando en cuenta los ajustes de la dosis y los objetivos de las inyecciones, se deberán tener en consideración métodos de tratamiento alternativos.

**Grupo etario:**

**Uso pediátrico:**

Ha habido reportes espontáneos raros de muerte, en ocasiones asociada con neumonía por aspiración, en niños con parálisis cerebral severa después del tratamiento con toxina botulínica tipo A. No se ha establecido una asociación causal con la toxina botulínica en estos casos. Ha habido reportes posteriores a la comercialización sumamente raros de posibles efectos distantes del sitio de inyección en pacientes pediátricos con comorbilidades, predominantemente con parálisis cerebral, que han recibido >8 U/kg de toxina botulínica tipo A. Se deberá tener precaución extrema al tratar a pacientes pediátricos con debilidad neurológica significativa, disfagia o historial reciente de neumonía por aspiración o enfermedad pulmonar.

La seguridad y la eficacia de Neuronox® no han sido establecidas en niños menores de 2 años para la indicación de parálisis cerebral, en niños menores de 12 años para las indicaciones de blefarospasmo, espasmo hemifacial, estrabismo, disfonía espasmódica o distonía cervical idiopática, ni en pacientes menores de 18 años para las indicaciones de hiperhidrosis, espasticidad de las extremidades superiores e inferiores (tobillo) asociada con accidente cerebrovascular, cefaleas en migraña crónica, vejiga hiperactiva, hiperactividad neurogénica del detrusor o arrugas faciales del tercio superior.

**Uso geriátrico:**

Los estudios adecuados como dosificación para pacientes geriátricos, aún no se han llevado a cabo. La selección de la dosis debe ser la misma; sin embargo, se recomienda utilizar la dosis efectiva más baja posible.

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

### 3.1.6.3. DROSPIRENONA

Expediente : 20120298  
Radicado : 2016177553 / 2017092622  
Fecha : 30/06/2017  
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 4mg de Drospirenona

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

- Anticonceptivo Hormonal Oral con propiedades antiandrogénicas, antimineralocorticoides, útil en el tratamiento de síntomas de androgenización como acné, hirsutismo y seborrea. También provee beneficios antimineralocorticoides como disminución de peso y control de las cifras tensionales, beneficioso para las mujeres que presentan retención de líquidos de origen hormonal y los síntomas resultantes.
- Tratamiento del acné vulgar moderado en mujeres que eligen utilizar anticoncepción oral.
- Tratamiento de los síntomas del TDPM (trastorno disfórico premenstrual) en mujeres que eligen utilizar anticoncepción oral.
- Tratamiento de dismenorrea en mujeres que elijan usar contracepción oral

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la Drospirenona
- Insuficiencia renal y/o insuficiencia adrenal
- Insuficiencia hepática, Neoplasia hepática
- Cáncer de seno diagnosticado dentro de los últimos cinco años, historia de cáncer de seno sin manifestaciones clínicas dentro de los últimos cinco años
- Lupus Eritematoso Sistémico (LES) con anticuerpos antifosfolípidos positivos o desconocidos
- Antecedente o presencia de múltiples factores de riesgo para desarrollar eventos tromboembólicos

**Embarazo**

#### Precauciones y advertencias:

- **Función tiroidea:** En paciente con trastornos tiroideos se ha visto que la administración concomitante de Drospirenona puede causar disminución en la Globulina Fijadora de Tiroxina, lo que se traduce en menores niveles de Tiroxina en sangre, por lo cual es necesario el seguimiento y ajuste de las dosis del manejo de la enfermedad de base en tal caso.
- **Intolerancia a la glucosa:** Las alteraciones en la glicemia se han visto principalmente ligadas al uso de Estrógenos, no obstante los progestágenos pueden llegar a aumentar la secreción de insulina y producir resistencia a la misma en diversos grados. Las pacientes con Diabetes Mellitus deberán ser estrictamente monitorizadas y, en caso de ser necesario, se deberán realizar ajustes a las dosis de los medicamentos prescritos para esta enfermedad.
- **Depresión:** Una excesiva actividad progestagénica de esta molécula se ha visto asociada a un aumento en la incidencia y prevalencia de depresión. Pacientes con historia de depresión deberán ser monitoreadas de cerca y el anticonceptivo deberá discontinuarse en caso de presentarse un evento durante el consumo del mismo.
- **Neoplasia hepática:** Abstenerse de formular anticonceptivos en general en pacientes que cursen con este padecimiento.
- **Suspender su administración en caso de embarazo.**
- **Administrar con precaución en pacientes que cursen con hiperkalemia o consuman medicamentos que incrementen sus niveles**

**Reacciones adversas:** Existen teorías que infieren que la Drospirenona puede causar hiperkalemia, por lo cual debe evitarse su uso en pacientes con insuficiencia adrenal, insuficiencia renal o disfunción hepática.

Los efectos secundarios principalmente reportados con el uso de Drospirenona son: cefalea, malestar en los senos y dismenorrea; todos con una intensidad de leve a moderada.

Ahora, el consumo de Anticonceptivos orales combinados (ACO) aumenta de 4-6 veces el riesgo de presentar eventos tromboembólicos versus el no consumo de estos, lo cual ya ha sido demostrado en varios estudios dentro de los cuales a su vez se señala que este aumento del riesgo trombogénico está directamente relacionado con la dosis de estrógenos y tiempo de exposición, más que con el componente tipo progestágeno. Así como también, es importante tener en cuenta los factores de riesgo que predisponen a estos eventos, entre ellos la obesidad, edad, tabaquismo y antecedente familiar de trombosis.

**Interacciones: Agonistas del Receptor de Progesterona: Aligestrenol, Danazol, Desogestrel, Dihigesterona, Diacetato de etiniodiol, Etonogestrel, Propionato de**

Fluticasona, Acetato de Megestrol, Caproato de Hidroxiprogesterona, Acetato de Medroxiprogesterona, Norelgestromina, Noretisterona, Norgestimato, Progesterona, Espironolactona, Tanaproget, Levonorgestrel, Norgestrel

Antagonistas del Receptor de Progesterona: Mifepristona

Moduladores del Receptor de Progesterona: Ulipristal

Agonistas del Receptor Mineralocorticoide: Pivalato de Desoxicorticosterona, Fludrocortisona

Antagonistas del Receptor Mineralocorticoide: Eplerenone, Felopino, Propionato de Fluticasona, Nimodepino, Progesterona, Espironolactona

Antagonista del Receptor de Andrógenos: Bicalutamida, Acetato de ciproterona, Flutamida, Nilutamida, Espironolactona, Ketoconazol.

Agonistas del Receptor de Andrógenos: Boldenona, Danazol, Delta-1-dihidrotestosterona, Drostanolona, Fludrocortisona, Levonorgestrel, Metiltestosterona, Decanoato de Nadrolona, Fenopropiato de Nadrolona, Norgestrel, Oxandrolona, Oximetolona, Testosterona, Propionato de Testosterona.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo Etario: Grupo Etario: Mujeres en edad fértil.

Administración y Posología: La pauta de administración de la Drospirenona consiste en la toma de 1 tableta diaria con el principio activo durante 24 días, seguida de 4 días de una tableta diaria compuesta por placebo. De preferencia deberá tomarse a la misma hora. Una vez se finalice el ciclo, se deberá continuar de la misma manera hasta que se desee la suspensión del tratamiento. Se debe ingerir la tableta entera, no se debe masticar ni disolver en líquido.

En caso de olvido de una dosis, se deberá tomar dentro de las próximas 24 horas respecto la hora en la que se debió haber consumido

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Auto No. 2017007075, emitido mediante Acta No. 08 de 2017, numeral 3.1.6.5, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 2016177553

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 08 de 2017, numeral 3.1.6.5. sobre “allegar estudios clínicos comparativos adicionales que permitan demostrar la eficacia y seguridad del producto en las indicaciones propuestas, teniendo en cuenta que la información presentada corresponde a un estudio sin comparador, con una alta tasa de retiro prematuro de pacientes (27,8%), el cual no fue sustentado, lo que no permite establecer un balance riesgo beneficio adecuado de este producto”, ya que en los estudios clínicos presentados no es posible evaluar el perfil de seguridad y el único estudio comparativo es de baja casuística no permitiendo obtener conclusiones definitivas sobre la seguridad del producto, por lo cual la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia.

#### 3.1.6.4. NEDOX

Expediente : 20130286  
Radicado : 2017098377  
Fecha : 13/07/2017  
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición: Cada Sachet de 3 gr contiene gránulos gastroresistentes por 40 mg de esomeprazol magnesio trihidratado.

Forma farmacéutica: Gránulos gastrointestinales para suspensión oral de 40 mg

Indicaciones: Nedox 40 mg está indicado en enfermedad por reflujo gastroesofágico: Esofagitis erosiva por reflujo; tratamiento preventivo a largo plazo de recaídas de esofagitis cicatrizada; tratamiento sintomático del reflujo gastroesofágico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al esomeprazol o a otro benzimidazol sustituido (lanzopral, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol) o cualquier ingrediente de la formulación. No usar durante embarazo y periodo de lactancia.

Precauciones y advertencias: En presencia de cualquier síntoma alarmante (por ejemplo, pérdida significativa de peso, vómitos recurrentes, disfagia, hematemesis o melena) y cuando se sospecha o existe ulcera gástrica, debe excluirse la posibilidad de malignidad ya que el tratamiento con esomeprazol puede aliviar los síntomas y demorar el diagnóstico. Pacientes con tratamiento a largo plazo (particularmente aquellos tratados por más de un año) deben mantenerse bajo vigilancia. Los pacientes con tratamiento por razón necesaria deben ser instruidos para contactar a su médico si sus síntomas cambian de características. Cuando se prescribe esomeprazol, deben considerarse las posibles interacciones con otros fármacos, debido a las fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas de esomeprazol que pueden ocurrir. Al prescribir esomeprazol para la erradicación de *Helicobacter H.pylori* se debe tener en cuenta la posible interacción entre todos los otros componentes de la triple terapia. No se ha observado ningún efecto en la habilidad para conducir u operar maquinaria al administrar esomeprazol.

Los pacientes tratados con esomeprazol durante periodos prolongados de tiempo tienen el riesgo de generar niveles bajos de magnesio sérico (Hipomagnesemia) la cual puede manifestarse con alteraciones de la frecuencia cardíaca (palpitaciones rápidas) u otros síntomas como espasmos musculares, temblores o convulsiones. El esomeprazol puede reducir la actividad farmacológica del clopidogrel, debiéndose ajustar las dosis.

El tratamiento con inhibidores de la bomba de protones pueden conducir a un ligero incremento en el riesgo de infecciones gastrointestinales tales como *Salmonella*, *Campylobacter* y en pacientes hospitalizados posiblemente también *Clostridium difficile*.

Restricciones de uso durante embarazo y lactancia: Embarazo: No existen datos clínicos de esomeprazol en el embarazo. Estudios clínicos en animales con esomeprazol no indican efectos dañinos directos o indirectos en el desarrollo del embrión o feto. Se debe tener precaución al prescribirlo durante el embarazo. Lactancia: no se sabe si esomeprazol es excretado en la leche humana. No se han realizado estudios en mujeres durante la lactancia, de ahí que se recomienda no usarlo durante la misma.

Niños: no debe ser utilizado en niños (menores de 12 años) puesto que no se dispone de datos. Función renal alterada No se requiere ajuste de dosis en pacientes con alteración de la función renal. Debido a la limitada experiencia en pacientes con insuficiencia renal severa, dichos pacientes deben ser tratados con precaución. Función hepática alterada No se requiere ajuste de dosis en pacientes con alteración hepática de leve a moderada. En pacientes con alteración hepática severa, no se debe exceder de una dosis máxima de 20 mg de esomeprazol.

**Ancianos: No se requiere ajuste de dosis en ancianos**

Reacciones adversas: Se han presentado las siguientes reacciones, pero ninguna demostró una relación con la dosis. Frecuentes: cefaleas, dolor abdominal, diarrea, flatulencia, náuseas, vómitos, estreñimiento. Poco frecuentes: dermatitis, prurito, urticaria, mareo, sequedad de boca. Raras. Reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo angioedema, reacción anafiláctica, aumento de las enzimas hepáticas, visión borrosa, síndrome de Stevens Johnson, eritema multiforme y mialgia. Las siguientes reacciones adversas se han observado con la mezcla racémica (omeprazol) y pueden presentarse con esomeprazol: Sistema nervioso central y periférico: Parestesia, somnolencia, insomnio, vértigo, confusión mental reversible, agitación, agresión, depresión y alucinaciones, principalmente en pacientes gravemente enfermos. Endocrinas: Ginecomastia. Gastrointestinales: Estomatitis y candidiasis gastrointestinal. Hematológicas: Leucopenia, trombocitopenia, agranulocitosis y pancitopenia. Hepáticas: aumento de las enzimas hepáticas, encefalopatía en pacientes con enfermedades hepáticas severas preexistentes; hepatitis con o sin ictericia e insuficiencia hepática. Musculoesqueléticas: artralgia, debilidad muscular y mialgia. Cutáneas: Rash, fotosensibilidad, eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnsons, necrosis epidérmica tóxica y alopecia. Otras: malestar general, reacciones de hipersensibilidad; por ejemplo angioedema, fiebre, broncoespasmo, nefritis intersticial y choque anafiláctico. Diaforesis, edema periférico visión borrosa, alteración del gusto e hiponatremia.

Interacciones: Interacciones medicamentosas y de otro género: Efectos de esomeprazol en la farmacocinética de otros fármacos: La supresión de la acidez gástrica durante el tratamiento con esomeprazol y otros inhibidores de la bomba de protones puede disminuir o incrementar la absorción de fármacos con una absorción dependiente del pH gástrico. Como otros fármacos que disminuyen la acidez intragástrica, la absorción de fármacos tales como ketoconazol, itraconazol y erlotinib puede disminuir mientras la absorción de fármacos como digoxina puede aumentar durante el tratamiento con esomeprazol. El tratamiento concomitante con omeprazol (20 mg al día) y digoxina en sujetos sanos aumentó la biodisponibilidad de la digoxina en un 10% (hasta un 30 % en dos de cada 10 sujetos). Esomeprazol inhibe CYP2C19, la principal enzima que lo metaboliza. La administración concomitante de esomeprazol 30 mg y diazepam resultó en una disminución del 45% en la depuración de este último por CYP2C19. Esta interacción probablemente no tiene relevancia clínica. La administración concomitante de esomeprazol 40 mg y fenitoína en pacientes epilépticos incrementó un 13% la concentración plasmática de esta última. La administración concomitante de esomeprazol 40 mg a pacientes tratados con warfarina demostró que, a pesar de una ligera elevación en la concentración plasmática mínima del R-isómero menos potente de warfarina, los tiempos de coagulación estuvieron dentro del rango aceptado. Sin embargo, en la post-comercialización se han reportado casos de INR (International Normalized Ranges) elevado clínicamente.

significativo durante el tratamiento concomitante con warfarina. Por consiguiente se recomienda estrecho monitoreo al iniciar o terminar un tratamiento con warfarina u otros derivados de cumarina. Omeprazol y esomeprazol actúan como inhibidores de la CYP2C19. En un estudio cruzado con sujetos sanos donde se administró omeprazol a dosis de 40 mg, aumentó la C<sub>max</sub> y el ABC de cilostazol en un 18% y 26 % respectivamente, uno de sus metabolitos activos en un 29% y 69% respectivamente. En voluntarios sanos, la administración concomitante de esomeprazol 40 mg con cisaprida aumentó un 32% el ABC concentración plasmática-tiempo y un 31% la vida media de eliminación ( $t_{1/2}$ ), pero sin un incremento significativo en los niveles plasmáticos de cisaprida. El ligero aumento en el intervalo QTc observado después de la administración de cisaprida sola, no fue observado cuando se administró en combinación con esomeprazol. Se ha reportado que los niveles de metotrexato se incrementan en algunos pacientes cuando se administran junto con los inhibidores de la bomba de protones. Cuando se administran dosis altas de metotrexato puede ser necesario retirar temporalmente el esomeprazol. Se ha reportado que omeprazol interactúa con algunos medicamentos antirretrovirales. La importancia clínica y los mecanismos de estas interacciones no siempre se conocen. El aumento del pH gástrico durante el tratamiento con omeprazol puede cambiar la absorción del medicamento antirretroviral. Otro posible mecanismo de interacción es a través de CYP2C19. Para algunos medicamentos antirretrovirales, tales como atazanavir y nelfinavir, se ha reportado que hay una disminución en los niveles séricos cuando se administran concomitantemente con omeprazol, por lo que no es recomendable. Se ha reportado que otros medicamentos antirretrovirales como saquinavir, aumentan los niveles séricos cuando se administran con omeprazol. Debido a efectos similares en la farmacodinamia y farmacocinética de omeprazol, la administración concomitante de esomeprazol con otros medicamentos antirretrovirales, tales como atazanavir y nelfinavir, no se recomienda. Esomeprazol ha mostrado no tener efectos clínicos relevantes en la farmacocinética de amoxicilina o quinidina. En estudios de evaluación de la administración concomitante de esomeprazol y naproxeno (AINES no selectivo) o rofecoxib (AINES selectivo para COX-2) no se encontraron interacciones clínicamente importantes. Efectos de otros medicamentos en la farmacocinética de esomeprazol: Esomeprazol es metabolizado por CYP2C19 y CYP3A4. La administración concomitante de esomeprazol y un inhibidor de CYP3A4, claritromicina (500 mg dos veces al día) aumenta al doble el (ABC) de esomeprazol. La administración concomitante de esomeprazol y voriconazol (inhibidor de CYP2C19 y CYP3A4) puede aumentar en más del doble la exposición de esomeprazol. Sin embargo, no se requiere hacer ajustes a la dosis de esomeprazol en cualquiera de estas situaciones. Los fármacos que inducen CYP2C19 o CYP3A4 o ambos (como la rifampicina y la hierba de San Juan) pueden llevar a la disminución de los niveles séricos de esomeprazol al aumentar su metabolismo.

El esomeprazol puede reducir la actividad farmacológica del clopidogrel, debiéndose ajustar las dosis.

Alteraciones en los resultados de pruebas de laboratorio: No existen datos de alteraciones en pruebas de laboratorio.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Dosis y vía de administración: Vacíe el contenido de un sobre de 40 mg en un vaso conteniendo 15 mL de agua no carbonatada. Revuelva el contenido hasta formar una suspensión viscosa. Ingiere la suspensión inmediatamente o dentro de los siguientes 30 minutos después de la reconstitución. Si queda algún residuo en el vaso, adicione más agua, agite y bébalo inmediatamente. En el caso donde exista la necesidad de utilizar dos sobres se pueden mezclar de una manera similar añadiendo el doble de la cantidad necesaria de agua. Para los pacientes que requieran la administración a través de sondas gástricas o nasogástricas, el contenido del sobre de 40 mg puede ser adicionado a una jeringa que contenga 15 mL de agua. Inmediatamente después agite la jeringa y deje reposar por unos minutos hasta que se forme una suspensión viscosa. Agite la jeringa e inyecte a través de la sonda gástrica o nasogástrica hacia el estómago, dentro de los 30 minutos posteriores a la reconstitución. Vuelva a rellenar la jeringa con 15 de agua para remover y lavar cualquier remanente en la sonda nasogástrica o gástrica y hacerlo pasar hacia el estómago. Alternativamente, la suspensión puede ser preparada primeramente y a continuación pasar a la jeringa. Vacíe el contenido de un sobre de 40 mg en 15 mL de agua. Agite y deje reposar por unos minutos hasta que se forme una suspensión viscosa. Agite de nuevo y pase la suspensión a la jeringa. Inyecte a través de la sonda entérica (tamaño francés 6 ó más) hacia el estómago dentro de los 30 minutos posteriores a la reconstitución. Vuelva a rellenar la jeringa con 15 mL de agua para remover o lavar cualquier remanente en la sonda entérica hacia el estómago.

El granulado gastrorresistente se puede tomar con o sin alimentos

Adultos a partir de los 18 años de edad: Enfermedad por reflujo gastroesofágico. - Tratamiento de la esofagitis erosiva por reflujo: 40 mg una vez al día durante 4 semanas. Se recomienda un tratamiento adicional de 4 semanas para pacientes en los que la esofagitis no ha curado o que presentan síntomas persistentes.

Adolescentes a partir de los 12 años de edad: Para el tratamiento del ardor provocado por la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)

Si su médico ha determinado que su esófago está ligeramente afectado, la dosis recomendada es de 40 mg al día durante 4 semanas. Su médico puede indicarle que tome la misma dosis durante otras 4 semanas si su esófago no ha cicatrizado aún.

Grupo etario: adolescentes mayores de 12 años y adultos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de nueva concentración.
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 2017098377

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

**Composición:** Cada Sachet de 3 gr contiene gránulos gastroresistentes por 40 mg de esomeprazol magnesio trihidratado.

**Forma farmacéutica:** Gránulos gastrointestinales para suspensión oral de 40 mg

**Indicaciones:** Nedox 40 mg está indicado en enfermedad por reflujo gastroesofágico: Esofagitis erosiva por reflujo; tratamiento preventivo a largo plazo de recaídas de esofagitis cicatrizada.

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad conocida al esomeprazol o a otro benzimidazol sustituido (lanzopral, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol) o cualquier ingrediente de la formulación. No usar durante embarazo y periodo de lactancia.

**Precauciones y advertencias:** En presencia de cualquier síntoma alarmante (por ejemplo, pérdida significativa de peso, vómitos recurrentes, disfagia, hematemesis o melena) y cuando se sospecha o existe ulcera gástrica, debe excluirse la posibilidad de malignidad ya que el tratamiento con esomeprazol puede aliviar los síntomas y demorar el diagnóstico. Pacientes con tratamiento a largo plazo (particularmente aquellos tratados por más de un año) deben mantenerse bajo vigilancia. Los pacientes con tratamiento por razón necesaria deben ser instruidos para contactar a su médico si sus síntomas cambian de características. Cuando se prescribe esomeprazol,

deben considerarse las posibles interacciones con otros fármacos, debido a las fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas de esomeprazol que pueden ocurrir. Al prescribir esomeprazol para la erradicación de *Helicobacter H.pylori* se debe tener en cuenta la posible interacción entre todos los otros componentes de la triple terapia. No se ha observado ningún efecto en la habilidad para conducir u operar maquinaria al administrar esomeprazol.

Los pacientes tratados con esomeprazol durante periodos prolongados de tiempo tienen el riesgo de generar niveles bajos de magnesio sérico (Hipomagnesemia) la cual puede manifestarse con alteraciones de la frecuencia cardíaca (palpitaciones rápidas) u otros síntomas como espasmos musculares, temblores o convulsiones. El esomeprazol puede reducir la actividad farmacológica del clopidogrel, debiéndose ajustar las dosis.

El tratamiento con inhibidores de la bomba de protones pueden conducir a un ligero incremento en el riesgo de infecciones gastrointestinales tales como *Salmonella*, *Campylobacter* y en pacientes hospitalizados posiblemente también *Clostridium difficile*.

**Restricciones de uso durante embarazo y lactancia:** Embarazo: No existen datos clínicos de esomeprazol en el embarazo. Estudios clínicos en animales con esomeprazol no indican efectos dañinos directos o indirectos en el desarrollo del embrión o feto. Se debe tener precaución al prescribirlo durante el embarazo. Lactancia: no se sabe si esomeprazol es excretado en la leche humana. No se han realizado estudios en mujeres durante la lactancia, de ahí que se recomienda no usarlo durante la misma.

**Niños:** no debe ser utilizado en niños (menores de 12 años) puesto que no se dispone de datos. **Función renal alterada** No se requiere ajuste de dosis en pacientes con alteración de la función renal. Debido a la limitada experiencia en pacientes con insuficiencia renal severa, dichos pacientes deben ser tratados con precaución. **Función hepática alterada** No se requiere ajuste de dosis en pacientes con alteración hepática de leve a moderada. En pacientes con alteración hepática severa, no se debe exceder de una dosis máxima de 20 mg de esomeprazol. **Ancianos:** No se requiere ajuste de dosis en ancianos

**Reacciones adversas:** Se han presentado las siguientes reacciones, pero ninguna demostró una relación con la dosis. **Frecuentes:** cefaleas, dolor abdominal, diarrea, flatulencia, náuseas, vómitos, estreñimiento. **Poco frecuentes:** dermatitis, prurito, urticaria, mareo, sequedad de boca. **Raras** Reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo angioedema, reacción

anafiláctica, aumento de las enzimas hepáticas, visión borrosa, síndrome de Stevens Johnson, eritema multiforme mialgia .Las siguientes reacciones adversas se han observado con la mezcla racémica (omeprazol) y pueden presentarse con esomeprazol: Sistema nervioso central y periférico: Parestesia, somnolencia, insomnio, vértigo, confusión mental reversible, agitación, agresión, depresión y alucinaciones, principalmente en pacientes gravemente enfermos. Endocrinas: Ginecomastia. Gastrointestinales: Estomatitis y candidiasis gastrointestinal. Hematológicas: Leucopenia, trombocitopenia, agranulocitosis y pancitopenia. Hepáticas: aumento de las enzimas hepáticas, encefalopatía en pacientes con enfermedades hepáticas severas preexistentes; hepatitis con o sin ictericia e insuficiencia hepática. Musculoesqueléticas: artralgia, debilidad muscular y mialgia. Cutáneas: Rash, fotosensibilidad, eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnsons, necrólisis epidérmica tóxica y alopecia. Otras: malestar general, reacciones de hipersensibilidad; por ejemplo angioedema, fiebre, broncoespamo, nefritis intersticial y choque anafiláctico. Diaforesis, edema periférico visión borrosa, alteración del gusto e hiponatremia.

Interacciones: Interacciones medicamentosas y de otro género: Efectos de esomeprazol en la farmacocinética de otros fármacos: La supresión de la acidez gástrica durante el tratamiento con esomeprazol y otros inhibidores de la bomba de protones puede disminuir o incrementar la absorción de fármacos con una absorción dependiente del pH gástrico. Como otros fármacos que disminuyen la acidez intragástrica, la absorción de fármacos tales como ketoconazol, itraconazol y erlotinib puede disminuir mientras la absorción de fármacos como digoxina puede aumentar durante el tratamiento con esomeprazol. El tratamiento concomitante con omeprazol (20 mg al día) y digoxina en sujetos sanos aumentó la biodisponibilidad de la digoxina en un 10% (hasta un 30 % en dos de cada 10 sujetos). Esomeprazol inhibe CYP2C19, la principal enzima que lo metaboliza. La administración concomitante de esomeprazol 30 mg y diazepam resultó en una disminución del 45% en la depuración de este último por CYP2C19. Esta interacción probablemente no tiene relevancia clínica. La administración concomitante de esomeprazol 40 mg y fenitoína en pacientes epilépticos incrementó un 13% la concentración plasmática de esta última. La administración concomitante de esomeprazol 40 mg a pacientes tratados con warfarina demostró que, a pesar de una ligera elevación en la concentración plasmática mínima del R-isómero menos potente de warfarina, los tiempos de coagulación estuvieron dentro del rango aceptado. Sin embargo, en la post-comercialización se han reportado casos de INR (International Normalized Ranges) elevado clínicamente significativo durante el **tratamiento concomitante con warfarina. Por consiguiente se recomienda estrecho monitoreo al iniciar o terminar un tratamiento con warfarina u otros**

derivados de cumarina. Omeprazol y esomeprazol actúan como inhibidores de la CYP2C19. En un estudio cruzado con sujetos sanos donde se administró omeprazol a dosis de 40 mg, aumentó la C<sub>max</sub> y el ABC de cilostazol en un 18% y 26 % respectivamente, uno de sus metabolitos activos en un 29% y 69% respectivamente. En voluntarios sanos, la administración concomitante de esomeprazol 40 mg con cisaprida aumentó un 32% el ABC concentración plasmática-tiempo y un 31% la vida media de eliminación ( $t_{1/2}$ ), pero sin un incremento significativo en los niveles plasmáticos de cisaprida. El ligero aumento en el intervalo QTc observado después de la administración de cisaprida sola, no fue observado cuando se administró en combinación con esomeprazol. Se ha reportado que los niveles de metotrexato se incrementan en algunos pacientes cuando se administran junto con los inhibidores de la bomba de protones. Cuando se administran dosis altas de metotrexato puede ser necesario retirar temporalmente el esomeprazol. Se ha reportado que omeprazol interactúa con algunos medicamentos antirretrovirales. La importancia clínica y los mecanismos de estas interacciones no siempre se conocen. El aumento del pH gástrico durante el tratamiento con omeprazol puede cambiar la absorción del medicamento antirretroviral. Otro posible mecanismo de interacción es a través de CYP2C19. Para algunos medicamentos antirretrovirales, tales como atazanavir y nelfinavir, se ha reportado que hay una disminución en los niveles séricos cuando se administran concomitantemente con omeprazol, por lo que no es recomendable. Se ha reportado que otros medicamentos antirretrovirales como saquinavir, aumentan los niveles séricos cuando se administran con omeprazol. Debido a efectos similares en la farmacodinamia y farmacocinética de omeprazol, la administración concomitante de esomeprazol con otros medicamentos antirretrovirales, tales como atazanavir y nelfinavir, no se recomienda. Esomeprazol ha mostrado no tener efectos clínicos relevantes en la farmacocinética de amoxicilina o quinidina. En estudios de evaluación de la administración concomitante de esomeprazol y naproxeno (AINES no selectivo) o rofecoxib (AINES selectivo para COX-2) no se encontraron interacciones clínicamente importantes. Efectos de otros medicamentos en la farmacocinética de esomeprazol: Esomeprazol es metabolizado por CYP2C19 y CYP3A4. La administración concomitante de esomeprazol y un inhibidor de CYP3A4, claritromicina (500 mg dos veces al día) aumenta al doble el (ABC) de esomeprazol. La administración concomitante de esomeprazol y voriconazol (inhibidor de CYP2C19 y CYP3A4) puede aumentar en más del doble la exposición de esomeprazol. Sin embargo, no se requiere hacer ajustes a la dosis de esomeprazol en cualquiera de estas situaciones. Los fármacos que inducen CYP2C19 o CYP3A4 o ambos (como la rifampicina y la hierba de San Juan) pueden llevar a la disminución de los niveles séricos de esomeprazol al aumentar su metabolismo.

El esomeprazol puede reducir la actividad farmacológica del clopidogrel, debiéndose ajustar las dosis.

**Alteraciones en los resultados de pruebas de laboratorio: No existen datos de alteraciones en pruebas de laboratorio.**

**Vía de administración: Oral**

**Dosificación y Grupo etario:**

**Dosis y vía de administración: Vacíe el contenido de un sobre de 40 mg en un vaso conteniendo 15 mL de agua no carbonatada. Revuelva el contenido hasta formar una suspensión viscosa. Ingiera la suspensión inmediatamente o dentro de los siguientes 30 minutos después de la reconstitución. Si queda algún residuo en el vaso, adicione más agua, agite y bébalo inmediatamente. En el caso donde exista la necesidad de utilizar dos sobres se pueden mezclar de una manera similar añadiendo el doble de la cantidad necesaria de agua. Para los pacientes que requieran la administración a través de sondas gástricas o nasogástricas, el contenido del sobre de 40 mg puede ser adicionado a una jeringa que contenga 15 mL de agua. Inmediatamente después agite la jeringa y deje reposar por unos minutos hasta que se forme una suspensión viscosa. Agite la jeringa e inyecte a través de la sonda gástrica o nasogástrica hacia el estómago, dentro de los 30 minutos posteriores a la reconstitución. Vuelva a rellenar la jeringa con 15 de agua para remover y lavar cualquier remanente en la sonda nasogástrica o gástrica y hacerlo pasar hacia el estómago. Alternativamente, la suspensión puede ser preparada primeramente y a continuación pasar a la jeringa. Vacíe el contenido de un sobre de 40 mg en 15 mL de agua. Agite y deje reposar por unos minutos hasta que se forme una suspensión viscosa. Agite de nuevo y pase la suspensión a la jeringa. Inyecte a través de la sonda entérica (tamaño francés 6 ó más) hacia el estómago dentro de los 30 minutos posteriores a la reconstitución. Vuelva a rellenar la jeringa con 15 mL de agua para remover o lavar cualquier remanente en la sonda entérica hacia el estómago.**

**El granulado gastroresistente se puede tomar con o sin alimentos**

**Adultos a partir de los 18 años de edad: Enfermedad por reflujo gastroesofágico. -Tratamiento de la esofagitis erosiva por reflujo: 40 mg una vez al día durante 4 semanas. Se recomienda un tratamiento adicional de 4 semanas para pacientes en los que la esofagitis no ha curado o que presentan síntomas persistentes.**

**Adolescentes a partir de los 12 años de edad: Para el tratamiento del ardor provocado por la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE):**

**Si su médico ha determinado que su esófago está ligeramente afectado, la dosis recomendada es de 40 mg al día durante 4 semanas. Su médico puede indicarle que tome la misma dosis durante otras 4 semanas si su esófago no ha cicatrizado aún.**

**Grupo etario: adolescentes mayores de 12 años y adultos.**

**Condición de venta: Venta con fórmula médica**

**Norma farmacológica: 8.1.9.0.N10**

**Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe allegar la información para prescribir ajustada al presente concepto, ya que en la información allegada no se encontró el documento.**

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

### **3.1.6.5. EXELRING®**

Expediente : 20128300  
Radicado : 2017077206  
Fecha : 01/06/2017  
Interesado : Exeltis S.A.S.  
Fabricante : Laboratorios Leon Farma S.A

Composición:

Cada anillo vaginal contiene 11mg de Etonogestrel y 3.474mg de Etinilestradiol

Forma Farmacéutica: Anillo Vaginal

Indicaciones: Anticonceptivo

Contraindicaciones:

No se deben utilizar anticonceptivos hormonales combinados (AHCs) en las siguientes condiciones. El tratamiento se debe interrumpir inmediatamente si aparece cualquiera de estas circunstancias durante el empleo de Exelring.

- Presencia o riesgo de tromboembolismo venoso (TEV).
- Tromboembolismo venoso: TEV actual (con anticoagulantes) o antecedentes del mismo (p. ej., trombosis venosa profunda (TVP) o embolia pulmonar (EP)).
- Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo venoso, como resistencia a la proteína C activada (PCA) (incluyendo el factor V Leiden), deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S.
- Cirugía mayor con inmovilización prolongada
- Riesgo elevado de tromboembolismo venoso debido a la presencia de varios factores de riesgo.
- Presencia o riesgo de tromboembolismo arterial (TEA).
- Tromboembolismo arterial: tromboembolismo arterial actual, antecedentes del mismo (p. ej. infarto de miocardio) o afección prodrómica (p. ej. angina de pecho).
- Enfermedad cerebrovascular: ictus actual, antecedentes de ictus o afección prodrómica (p. ej. accidente isquémico transitorio, AIT).
- Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo arterial, tal como hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante del lupus).
- Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Riesgo elevado de tromboembolismo arterial debido a múltiples factores de riesgo o a la presencia de un factor de riesgo grave como: Diabetes mellitus con síntomas vasculares, hipertensión grave y dislipoproteinemia intensa
- Pancreatitis o antecedentes de la misma si asociada con hipertrigliceridemia grave.
- Existencia o antecedentes de hepatopatía grave, siempre que los parámetros de la función hepática no se hayan normalizado.
- Existencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Existencia o sospecha de neoplasias malignas en órganos genitales o mama si son dependientes de esteroides sexuales.
- Hemorragia vaginal sin diagnosticar.
- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes de ExelRing

ExelRing está contraindicado para uso concomitante con medicamentos que contengan ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and Dasabuvir

#### Precauciones y Advertencias:

Si alguna de las afecciones o factores de riesgo que se mencionan a continuación está presente, se debe comentar con la mujer la idoneidad de ExelRing.

Si alguna de estas afecciones o de estos factores de riesgo se agrava o aparece por primera vez, se debe aconsejar a la mujer que consulte con su médico para determinar si se debe interrumpir el uso de ExelRing.

## 1. Alteraciones de la circulación

### Riesgo de Tromboembolismo venoso (TEV)

- El uso de cualquier anticonceptivo hormonal combinado (AHC) aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), comparado con la no utilización. Los medicamentos que contienen levonorgestrel, norgestimato o noretisterona se asocian con el riesgo más bajo de TEV. Otros medicamentos como ExelRing pueden tener hasta el doble de este nivel de riesgo. La decisión de utilizar cualquier medicamento diferente del que tiene el menor riesgo de TEV se debe tomar solamente después de comentarlo con la mujer para garantizar que comprende el riesgo de TEV con ExelRing, cómo afectan sus actuales factores de riesgo a este riesgo y que su riesgo de TEV es mayor durante el primer año de uso. También existen ciertas evidencias de que el riesgo aumenta cuando se reinicia el AHC después de una interrupción del uso de 4 semanas o más.

- Entre las mujeres que no utilizan un AHC y que no están embarazadas, aproximadamente 2 de cada 10.000 presentarán un TEV en el plazo de un año. No obstante, el riesgo puede ser mucho mayor en cada mujer en particular, en función de sus factores de riesgo subyacentes.

- Se estima que de cada 10.000 mujeres que utilizan un AHC de dosis baja que contiene levonorgestrel, unas 6 presentarán un TEV en un año. Se han hallado resultados contradictorios sobre el riesgo de TEV con el anillo que contiene Etonogestrel / Etinilestradiol en comparación con los AHCs que contienen levonorgestrel (con estimaciones del riesgo relativo que oscilaban entre ausencia de aumento,  $RR = 0,96$ , hasta casi una duplicación,  $RR = 1,90$ ). Esto corresponde a entre unos 6 y 12 TEVs en un año entre 10.000 mujeres que utilizan el anillo de Etonogestrel / Etinilestradiol.

- En ambos casos, el número de TEVs por año es inferior al número esperado en mujeres durante el embarazo o en el período de posparto.

- El TEV puede ser mortal en el 1-2 % de los casos.

- De forma extremadamente rara, se han notificado casos de trombosis en otros vasos sanguíneos, p. ej., en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales o retinianas, en usuarias de AHCs.

## Factores de riesgo de TEV

El riesgo de complicaciones tromboembólicas venosas en usuarias de AHCs puede aumentar sustancialmente en una mujer con factores de riesgo adicionales, en particular si existen varios factores de riesgo.

ExelRing está contraindicado si una mujer tiene varios factores de riesgo que le ponen en una situación de alto riesgo de trombosis venosa. Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total de TEV. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AHC.

Tabla: factores de riesgo TEV

Factor de riesgo	Comentario
<p>Obesidad (índice de masa corporal (IMC) superior a 30 kg/m<sup>2</sup>).</p>	<p>El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC. Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.</p>
<p>Inmovilización prolongada, la cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica de las piernas o pelvis, neurocirugía o traumatismo importante.</p> <p>Nota: La inmovilización temporal, incluyendo los viajes en avión &gt;4 horas, también puede ser un factor de riesgo de TEV, en especial en mujeres con otros factores de riesgo.</p>	<p>En estas circunstancias es aconsejable interrumpir el uso del parche/comprimido/anillo (en caso de intervención quirúrgica programada, al menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de que se recupere completamente la movilidad. Se debe utilizar otro método anticonceptivo para evitar un embarazo involuntario. Se debe considerar un tratamiento antitrombótico si no se ha interrumpido con antelación el uso de ExelRing.</p>

Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo venoso en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. antes de los 50 años).	Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer se debe derivar a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC.
Otras enfermedades asociadas al TEV.	Cáncer, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia de células falciformes.
Aumento de la edad.	En especial por encima de los 35 años.

No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en la aparición o progresión de la trombosis venosa.

Es preciso tener en cuenta el aumento del riesgo de tromboembolismo en el embarazo, y en particular en el período de 6 semanas del puerperio (para obtener información sobre “Embarazo y lactancia”, ver sección

**Síntomas de TEV (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar)**

En el caso de que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional sanitario de que está tomando un AHC.

Los síntomas de trombosis venosa profunda (TVP) pueden incluir:

Hinchazón unilateral de la pierna y/o pie o a lo largo de una vena de la pierna.

Dolor o sensibilidad en la pierna, que tal vez se advierta sólo al ponerse de pie o al caminar.

Aumento de la temperatura en la pierna afectada; enrojecimiento o decoloración de la piel de la pierna.

Los síntomas de embolia pulmonar (EP) pueden incluir:

- Aparición repentina de falta de aliento o respiración rápida injustificadas.
- Tos repentina que puede estar asociada a hemoptisis.
- Dolor torácico agudo.

- Aturdimiento intenso o mareo.
- Latidos cardíacos acelerados o irregulares.

Algunos de estos síntomas (p. ej. falta de aliento, tos) son inespecíficos y se pueden confundir con acontecimientos más frecuentes o menos graves (p. ej. infecciones del tracto respiratorio).

Otros signos de oclusión vascular pueden incluir: dolor repentino, hinchazón y ligera coloración azul de una extremidad.

Si la oclusión se produce en el ojo, los síntomas pueden variar desde visión borrosa indolora, que puede evolucionar hasta pérdida de la visión. A veces la pérdida de la visión se puede producir casi de inmediato.

#### Riesgo de tromboembolismo arterial (TEA)

Estudios epidemiológicos han asociado el uso de los AHCs con un aumento del riesgo de tromboembolismo arterial (infarto de miocardio) o de accidente cerebrovascular (p. ej. accidente isquémico transitorio, ictus). Los episodios tromboembólicos arteriales pueden ser mortales.

#### Factores de riesgo de TEA

El riesgo de que se produzcan complicaciones tromboembólicas arteriales o un accidente cerebrovascular en usuarias de AHCs aumenta en mujeres con factores de riesgo (ver tabla). ExelRing está contraindicado si una mujer presenta varios factores de riesgo de TEA o uno grave que la ponen en una situación de alto riesgo de trombosis arterial (ver sección 4.3). Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AHC

Tabla: Factores de riesgo de TEA

Factor de riesgo	Comentario
Aumento de la edad.	En especial por encima de los 35 años.
Tabaquismo.	Se debe aconsejar a las mujeres que no fumen si desean utilizar un AHC. Se debe aconsejar encarecidamente a las mujeres de más de 35 años que continúan fumando que utilicen un método anticonceptivo diferente.
Hipertensión arterial.	
Obesidad (índice de masa corporal superior	El riesgo aumenta de forma sustancial con el

a 30 kg/m <sup>2</sup> ).	aumento del IMC. Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.
Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo arterial en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. menos de 50 años).	Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer debe ser derivada a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC
Migraña.	Un aumento de la frecuencia o la intensidad de las migrañas durante el uso de AHCs (que puede ser prodromático de un acontecimiento cerebrovascular) puede motivar su interrupción inmediata.
Otras enfermedades asociadas a acontecimientos vasculares adversos.	Diabetes mellitus, hiperhomocisteinemia, valvulopatía y fibrilación auricular, dislipoproteinemia y lupus eritematoso sistémico.

### Síntomas de TEA

En el caso de que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional sanitario de que está tomando un AHC.

Los síntomas de un accidente cerebrovascular pueden incluir:

- Entumecimiento o debilidad repentinos de la cara, brazo o pierna, especialmente en un lado del cuerpo.
- Dificultad repentina para caminar, mareo, pérdida del equilibrio o de la coordinación.
- Confusión repentina, dificultad para hablar o para comprender.
- Dificultad repentina de visión en un ojo o en ambos.
- Cefalea repentina, intensa o prolongada sin causa conocida.
- Pérdida del conocimiento o desmayo, con o sin convulsiones.

Los síntomas temporales sugieren que el episodio es un accidente isquémico transitorio (AIT).

Los síntomas de infarto de miocardio (IM) pueden incluir:

- Dolor, molestias, presión, pesadez, sensación de opresión o plenitud en el tórax, brazo o debajo del esternón.
- Malestar que irradia a la espalda, la mandíbula, la garganta, el brazo o el estómago.
- Sensación de plenitud, indigestión o ahogo.
- Sudoración, náuseas, vómitos o mareo.
- Debilidad extrema, ansiedad o falta de aliento.
- Latidos cardíacos acelerados o irregulares.

En caso de sospecha o confirmación de TEV o de TEA, se suspenderá el anticonceptivo hormonal combinado. Deberá instaurarse anticoncepción adecuada a causa de la teratogenicidad de la terapia anticoagulante (cumarinas).

## 2. Tumores

Estudios epidemiológicos indican que el uso a largo plazo de anticonceptivos orales supone un factor de riesgo de desarrollo de cáncer del cuello uterino en mujeres infectadas con el virus del papiloma humano (VPH). Sin embargo, todavía es incierto el grado en que estos resultados son atribuibles a factores de confusión, por ejemplo, diferencias en el número de parejas sexuales o el uso de anticonceptivos de barrera. No hay datos epidemiológicos sobre el riesgo de cáncer del cuello uterino en usuarias de ExelRing.

En un metanálisis realizado sobre 54 estudios epidemiológicos se ha observado que existe un ligero incremento del riesgo relativo (RR=1,24) de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que están empleando anticonceptivos orales combinados. Este incremento desaparece gradualmente durante los 10 años posteriores a haber dejado de emplear anticonceptivos orales combinados. El cáncer de mama es raro entre mujeres de menos de 40 años, por lo que el aumento en el número de cánceres de mama diagnosticados entre mujeres usuarias actuales o recientes de anticonceptivos orales combinados es pequeño en relación con el riesgo global de padecer cáncer de mama. Los cánceres de mama diagnosticados entre usuarias de anticonceptivos orales combinados tienden a ser menos avanzados clínicamente que los cánceres diagnosticados entre las mujeres que no los han empleado nunca. El incremento de riesgo observado puede ser debido a un diagnóstico más precoz de cáncer de mama entre las usuarias de anticonceptivos orales combinados, al efecto biológico de los anticonceptivos orales o a una combinación de ambos factores.

En raros casos se han observado tumores hepáticos benignos y aún más raramente malignos en usuarias de anticonceptivos orales combinados. En casos aislados, estos tumores han originado hemorragia intra-abdominal que supone una amenaza para la vida.

Por tanto, si en usuarias de ExelRing se presentase dolor epigástrico intenso, aumento del tamaño hepático o signos de hemorragia intra-abdominal, el diagnóstico diferencial debe contemplar la posibilidad de existencia de un tumor hepático.

### Alanina Aminotransferasa elevada

Durante los ensayos clínicos en pacientes tratados por infecciones de virus de la hepatitis C (VHC) con medicamentos que contienen ombitasvir.

/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina, se produjeron elevaciones significativas de más de 5 veces el límite superior de alanina aminotransferasa, más frecuentes en mujeres que utilizaban medicamentos con etinilestradiol combinado como en los anticonceptivos hormonales combinados (AHC)

### Otras patologías

En las mujeres con hipertrigliceridemia o antecedentes familiares de la misma puede existir un aumento del riesgo de padecer pancreatitis durante el empleo de anticonceptivos hormonales.

Durante el empleo de anticonceptivos hormonales se ha observado que muchas usuarias presentan pequeños aumentos de la tensión arterial, aunque raramente son clínicamente relevantes. No se ha establecido una relación definitiva entre el empleo de anticonceptivos hormonales y el desarrollo de hipertensión arterial clínica. Sin embargo, si durante el empleo de ExelRing se desarrolla hipertensión clínicamente relevante, es prudente que el médico recomiende suspender el uso del anillo y tratar la hipertensión. Cuando se considere apropiado se puede reanudar el empleo de ExelRing si se consiguen valores de tensión arterial normales con el tratamiento antihipertensivo.

Los siguientes procesos pueden aparecer o agravarse en el curso del embarazo y durante el empleo de anticonceptivos hormonales, pero la evidencia de que exista una asociación con su uso no es concluyente: ictericia y/o prurito por colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome urémico hemolítico; corea de Sydenham; herpes gestacional; pérdida de audición por otosclerosis; angioedema (hereditario).

Las alteraciones agudas o crónicas de la función hepática pueden requerir la interrupción del empleo de ExelRing hasta que los marcadores de la función hepática se normalicen. La reaparición de una ictericia colestática y/o prurito relacionados con colestasis, que se presentaron por primera vez durante un embarazo o coincidiendo con el empleo previo de esteroides sexuales requiere la suspensión del anillo.

Aunque los estrógenos y progestágenos pueden alterar la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, no existe evidencia de que sea necesario alterar el régimen terapéutico de las mujeres diabéticas que emplean anticoncepción hormonal. No obstante, estas mujeres requieren una cuidadosa supervisión médica durante el empleo de ExelRing, especialmente durante los primeros meses de uso.

Se ha notificado la primera aparición o agravamiento de la enfermedad de Crohn y de la colitis ulcerosa con el empleo de anticonceptivos hormonales, pero la evidencia de una asociación con su uso no es concluyente.

Ocasionalmente, se puede presentar cloasma sobre todo en las mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia a presentar cloasma deben evitar la exposición al sol o a las radiaciones ultravioleta mientras estén empleando ExelRing.

En los siguientes casos, puede ocurrir que la mujer no se pueda insertar ExelRing correctamente o que expulse el anillo: prolapso uterino, cistocele y/o proctocele, estreñimiento crónico o grave.

En casos muy raros, se ha notificado que ExelRing ha sido insertado de forma inadvertida en la uretra, posiblemente alcanzando la vejiga. Por ello, debe tenerse en cuenta en diagnósticos diferenciales la posibilidad de una colocación incorrecta cuando hay síntomas de cistitis.

Durante el uso de ExelRing, la mujer puede experimentar ocasionalmente vaginitis. No hay indicios de que la eficacia de ExelRing se vea afectada por el tratamiento de la vaginitis o a la inversa

En raras ocasiones, se han notificado casos de adhesión del anillo al tejido vaginal, siendo necesaria la intervención de un profesional sanitario para su extracción.

#### Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas que se han citado más frecuentemente en los ensayos clínicos con Etonogestrel / Etinilestradiol fueron cefalea, infecciones vaginales y flujo vaginal, cada una mencionada por un 5-6% de las mujeres.

#### Descripción de ciertas reacciones adversas

Se ha observado un aumento del riesgo de episodios trombóticos y tromboembólicos arteriales y venosos, entre ellos infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, accidentes isquémicos transitorios, trombosis venosa y embolia pulmonar, en mujeres que utilizan AHCs, que se comentan con más detalle en la sección 4.4.

Se han notificado también otras reacciones adversas en mujeres que utilizan AHCs, las cuales se comentan con más detalle en la sección 4.4.

Las reacciones adversas que han sido notificadas en ensayos clínicos, estudios observacionales o durante el uso posterior a la comercialización del anillo de Etonogestrel / Etinilestradiol se listan en la tabla siguiente.

Se relacionan los términos MedDRA más apropiados para describir una determinada reacción adversa.

Todas las reacciones adversas se enumeran por la clasificación de órganos y sistemas y la frecuencia: frecuentes (= 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (= 1/1.000 a < 1/100), raras (= 1/10.000 a < 1/1.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema orgánico	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida <sup>1</sup>
Infecciones e infestaciones	Infección vaginal	Cervicitis, Cistitis, Infección del tracto urinario		
Trastornos del sistema inmunológico				Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Aumento de apetito		
Trastornos psiquiátricos	Depresión, Libido disminuida	Labilidad afectiva, Alteración del humor, Cambios del estado de ánimo		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, Migraña	Mareo, Hipoestesia		
Trastornos oculares		Alteración visual		
Trastornos vasculares		Sofoco	Tromboembolismo venoso Tromboembolismo arterial	
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, Náuseas	Distensión abdominal, Diarrea, Vómitos, Estreñimiento		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné	Alopecia, Eczema, Prurito, Erupción cutánea		Cloasma Urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor de espalda, Espasmos musculares, Dolor en una extremidad		
Trastornos renales y urinarios		Disuria, Tenesmo vesical, Polaquiuria		

Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Mastalgia, Prurito genital femenino, Dismenorrea, Dolor pélvico, Flujo vaginal	Amenorrea, Molestias en las mamas, Aumento de tamaño de las mamas, Tumor de mama, Pólipo cervical, Sangrado coital, Dispareunia, Ectropión de cérvix, Enfermedad fibroquística de mama, Menorragia, Metrorragia, Molestias pélvicas, Síndrome premenstrual, Espasmo uterino, Sensación de escozor vaginal, Olor vaginal, Dolor vaginal, Molestias vulvovaginales, Sequedad vulvovaginal	Galactorrea	Trastorno de pene
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga, Irritabilidad, Malestar general, Edema, Sensación de cuerpo extraño		
Exploraciones complementarias	Aumento de peso	Aumento de la presión arterial		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Molestia por un dispositivo médico, Expulsión de un dispositivo anticonceptivo o vaginal	Complicación relativa a un dispositivo contraceptivo, Rotura de dispositivo		

1) Listado de reacciones adversas basado en notificaciones espontáneas.

Se han notificado tumores dependientes de hormonas (por ejemplo tumores hepáticos, cáncer de mama) asociados con el uso de AHCs.

Interacciones:

Efectos de otros medicamentos sobre ExelRing:

Pueden producirse interacciones con medicamentos o plantas medicinales que induzcan las enzimas microsomales, las cuales pueden causar un aumento del

aclaramiento de las hormonas sexuales y pueden dar lugar a que se presente sangrado intermenstrual y/o fallo del anticonceptivo.

#### Medidas a tomar

La inducción enzimática ya se puede observar al cabo de unos pocos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima se observa generalmente en unas pocas semanas. Tras la suspensión del tratamiento farmacológico, la inducción enzimática puede continuar durante unas 4 semanas.

#### Tratamiento a corto plazo

Las mujeres tratadas con medicamentos o plantas medicinales que sean inductores enzimáticos deben utilizar temporalmente un método de barrera u otro método anticonceptivo además de ExelRing. Nota: ExelRing no debe utilizarse junto con un preservativo femenino. El método de barrera debe utilizarse durante todo el tiempo del tratamiento farmacológico concomitante y durante los 28 días siguientes a su suspensión. Si la administración del fármaco concomitante continuara después de las 3 semanas del ciclo con anillo, se debe insertar inmediatamente el siguiente anillo sin dejar el intervalo habitual de descanso sin anillo.

#### Tratamiento de larga duración

En mujeres en tratamiento de larga duración con principios activos inductores de las enzimas hepáticas, se recomienda usar otro método fiable de anticoncepción no hormonal.

Las siguientes interacciones han sido publicadas en la literatura científica.

#### Sustancias que aumentan el aclaramiento de los anticonceptivos hormonales combinados

Pueden producirse interacciones con medicamentos o plantas medicinales que induzcan las enzimas microsomales, concretamente las enzimas del citocromo P450 (CYP), las cuales pueden causar un aumento del aclaramiento, reduciendo las concentraciones plasmáticas de las hormonas sexuales, lo que puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos hormonales combinados, incluyendo ExelRing. Estos medicamentos incluyen fenitoína, fenobarbital, primidona, bosentan, carbamazepina, rifampicina, y posiblemente también oxcarbamazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina, algunos inhibidores de

la proteasa del VIH (por ejemplo ritonavir) e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (por ejemplo efavirenz), y productos que contengan la planta medicinal Hierba de San Juan.

Sustancias con efectos variables sobre el aclaramiento de los anticonceptivos hormonales combinados

Cuando se administran conjuntamente con anticonceptivos hormonales, muchas de las combinaciones de los inhibidores de la proteasa del VIH (por ejemplo nelfinavir) e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (por ejemplo nevirapina), y/o combinaciones de medicamentos indicados para el tratamiento del virus (VHC) (por ejemplo boceprevir, telaprevir), pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de los progestágenos, incluyendo etonogestrel, o estrógenos. En algunos casos el efecto neto de estos cambios puede ser clínicamente relevante.

Sustancias que disminuyen el aclaramiento de los anticonceptivos hormonales combinados

La relevancia clínica de las interacciones potenciales con los inhibidores enzimáticos es aún desconocida. La administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo ketoconazol, itraconazol, claritromicina) o moderados (por ejemplo fluconazol, diltiazem, eritromicina) puede aumentar las concentraciones séricas de estrógenos o progestágenos, incluyendo etonogestrel.

En base a datos de farmacocinética, es improbable que los antimicóticos administrados por vía vaginal y los espermicidas afecten la eficacia anticonceptiva y la seguridad de ExelRing. Durante el uso concomitante de óvulos antimicóticos, la posibilidad de que el anillo se abra es ligeramente mayor.

Los anticonceptivos hormonales pueden interferir en el metabolismo de otros medicamentos, por lo que las concentraciones plasmáticas y tisulares podrían incrementar (p. ej. ciclosporina) o disminuir (p. ej. lamotrigina).

Interacciones Farmacodinámicas

El uso concomitante con medicamentos que contengan ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir, con o sin ribavirina puede aumentar el riesgo de elevaciones de ALT

Por tanto, las mujeres que tomen ExelRing deben cambiar a un método anticonceptivo alternativo (por ejemplo, los métodos anticonceptivos de progestágeno solo o métodos no hormonales) antes de iniciar el tratamiento con

esta combinación de medicamentos. ExelRing puede utilizarse 2 semanas después de la finalización del tratamiento con esta combinación de medicamentos.

### Pruebas de laboratorio

La utilización de anticonceptivos esteroideos puede afectar los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, como son los parámetros bioquímicos de función, hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los niveles plasmáticos de proteínas transportadoras, (p. ej., globulina fijadora de corticosteroides y globulina fijadora de hormonas sexuales) fracciones lipídicas/lipoprotéicas; los parámetros del metabolismo de los carbohidratos y parámetros de coagulación y fibrinólisis. Por lo general, los cambios permanecen dentro de los límites normales de laboratorio

### Interacción Con Tampones Higiénicos

Los datos farmacocinéticos muestran que el uso de tampones no presenta ningún efecto sobre la absorción sistémica de las hormonas liberadas por ExelRing. En raras ocasiones ExelRing puede expulsarse al extraerse un tampón.

### Dosificación y Grupo Etario:

ExelRing contiene 11,0 mg de etonogestrel y 3,474 mg de etinilestradiol. El anillo libera etonogestrel y etinilestradiol con un promedio de 0,120 mg de etonogestrel y 0,015 mg de etinilestradiol respectivamente, cada 24 horas, durante un periodo de 3 semanas.

Una vez insertado ExelRing se deja en la vagina durante 3 semanas seguidas. Es recomendable que la mujer revise regularmente la presencia de ExelRing en la vagina (por ejemplo, antes y después de mantener relaciones sexuales)

ExelRing debe extraerse después de 3 semanas de uso, en el mismo día de la semana en que fue insertado. Después de una semana de descanso se inserta un nuevo anillo (por ejemplo, si ExelRing se inserta en un miércoles aproximadamente a las 22.00 h, el anillo debe extraerse también en miércoles 3 semanas más tarde, aproximadamente a las 22.00 h. El miércoles siguiente se insertará un nuevo anillo).

El sangrado por privación normalmente se inicia 2-3 días después de la extracción de ExelRing y puede no haber finalizado completamente en el momento de insertar el siguiente anillo.

ExelRing está indicado para mujeres en edad fértil. La seguridad y eficacia se ha establecido en mujeres entre 18 y 40 años de edad.

Vía de Administración: Intravaginal

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inclusión en normas farmacológicas
- Estudios de biodisponibilidad comparativa in vivo
- Inserto e Información Para Prescribir Versión del 24-05-2017

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

### 3.1.6.6. SYNKALOR

Expediente : 20128740

Radicado : 2017081525

Fecha : 09/06/2017

Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Fabricante : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta de la presentación de Synkalar contiene: Paroxetina mesilato 9.7 mg, equivalente a Paroxetina base 7.5 miligramos

Forma Farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones:

Tratamiento de los síntomas vasomotores asociados a la menopausia.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida o sospechada a la Paroxetina o a cualquiera de los componentes del producto. Embarazo y lactancia. Synkalar no debe usarse en forma concomitante con Inhibidores de la Monoamino Oxidasa (IMAO), incluyendo la Linezolida y el cloruro de metiltioninio.

Esta posible coadministración debe evitarse hasta catorce (14) días después del retiro de la toma de Synkalar. El tratamiento con Synkalar tampoco debe administrarse en forma concomitante con Tioridazina, Pimozida o medicamentos precursores de la Serotonina (L-triptófano o triptanos).

#### Precauciones y Advertencias:

- Synkalar es una terapia de régimen diario, destinada al tratamiento de los síntomas vasomotores asociados a la menopausia o a la claudicación hormonal ovárica. El principio activo de Synkalar (Paroxetina), actúa inhibiendo en forma selectiva la recaptación de la Serotonina. Synkalar no es una terapia de origen hormonal.
- Synkalar es una terapia destinada a la mujer en condición de climaterio y/o menopausia. Se recomienda la confirmación del diagnóstico acerca de la condición de la potencial usuaria, antes del inicio del tratamiento con Synkalar.
- Synkalar no previene la aparición de síntomas vaginales asociados a atrofia urogenital. Synkalar, tampoco es una terapia destinada a la prevención o tratamiento de la osteoporosis.
- Paroxetina es el principio activo de Synkalar. Paroxetina es un inhibidor selectivo de la recaptación de Serotonina. Este principio activo se ha usado para el tratamiento de desórdenes psiquiátricos y trastornos del humor, pero en dosis mayores a las que contienen las tabletas recubiertas de Synkalar (> 12.5 mg/día). La dosis de 7.5 mg de Paroxetina contenida en cada tableta recubierta de Synkalar, no se ha usado para el tratamiento de ningún tipo de enfermedad psiquiátrica.
- Embarazo: Los estudios preclínicos de Paroxetina en poblaciones animales, no han mostrado efectos teratogénicos o embriotóxicos selectivos. Sin embargo, estudios epidemiológicos en humanos para evaluar los efectos de la exposición accidental a la Paroxetina durante el primer trimestre del embarazo, han mostrado un incremento en el riesgo de malformaciones congénitas, específicamente de aquellas de origen cardiovascular. El riesgo de un defecto cardiovascular en el lactante hallado en esta población expuesta a la Paroxetina es de 1:50; esta cifra es mayor al riesgo esperado para la población general (1:100). La exposición a medicamentos inhibidores de la recaptación de la Serotonina- incluida la Paroxetina- durante el tercer trimestre de la gestación, puede incrementar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido. Synkalar no se debe usar en mujeres embarazadas o en aquellas que se hallen con deseo y posibilidad de fertilidad.

- Lactancia: Paroxetina es excretada en mínimas cantidades en la leche materna; por esta razón se pueden hallar niveles del medicamento en el suero del recién nacido o del bebé lactante (< 4 ng/mL). Estas concentraciones no se asocian a efectos medicamentosos en él bebé. Synkalar no debe ser usado durante la lactancia.
- Pacientes con trastornos depresivos: Los inhibidores de la recaptación de Serotonina, así como otros medicamentos clasificados como antidepresivos, pueden agravar o hacer manifiestos síntomas de depresión, durante las fases iniciales del tratamiento. Este riesgo es mayor en pacientes que presentan o han presentado ideación suicida. Aunque el régimen diario de 7.5 mg de Paroxetina no se ha estudiado en pacientes con cuadros de depresión, se recomienda la vigilancia por parte del médico tratante y del entorno de la usuaria, durante el inicio del manejo, con el fin de evaluar e identificar oportunamente la posibilidad de un agravamiento clínico.
- Pacientes con trastornos maniacos: Los inhibidores de la recaptación de Serotonina, así como otros medicamentos clasificados como antidepresivos, pueden hacer manifiestos síntomas de manía en pacientes con trastornos bipolares del humor. Synkalar debe emplearse con precaución en pacientes con antecedente de manías.
- Acatisia: La administración de Paroxetina en dosificaciones mayores a las contenidas en Synkalar (> 12.5 mg/día), se ha asociado en un pequeño número de usuarias a la presencia de Acatisia, la cual puede ser más frecuente durante las primeras semanas de tratamiento. Las manifestaciones de agitación psicomotora, inquietud o ansiedad, deben hacer sospechar sobre la presencia de este cuadro clínico y obligan a la evaluación médica oportuna.
- Pacientes con insuficiencia hepática o renal: En pacientes con insuficiencia renal severa (< 30 mL/min) o en aquellos que padecen insuficiencia hepática, se producen aumentos de las concentraciones plasmáticas de Paroxetina. El uso de Synkalar en este tipo de pacientes, está absolutamente supeditado al estricto criterio médico.
- Efectos sobre el estado de vigilia, capacidad de conducir o de operar maquinaria: La administración de Paroxetina en regímenes terapéuticos con dosificaciones mayores a las contenidas en Synkalar (> 12.5 mg/día), no se ha asociado con deterioro alguno de las capacidades cognitivas e

psicomotoras. No se espera que la dosificación de Synkalar afecte el estado de conciencia de las usuarias.

- Epilepsia y convulsiones: Synkalar no tiene interacciones mayores con fármacos anticonvulsivantes, pero debe ser usado con precaución en los pacientes con epilepsia. La incidencia de convulsiones en pacientes tratados con dosificaciones mayores de Paroxetina a las contenidas en Synkalar (> 12.5 mg/día) es inferior al 0.1%. Si se llega a presentar un cuadro convulsivo durante el manejo con Synkalar, se debe suspender inmediatamente el tratamiento.
- Fracturas óseas: La administración de medicamentos inhibidores de la recaptación de la Serotonina, se ha asociado en estudios experimentales a la posibilidad de fracturas. Durante la terapia con Synkalar, se debe hacer seguimiento y evaluación periódicos de la calidad y densidad mineral ósea.
- Glaucoma: La terapia con inhibidores de la recaptación de Serotonina se puede asociar a la presencia de midriasis. El uso de Synkalar en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho debe ser con precaución y bajo la estrecha vigilancia médica.
- Consumo concomitante de alcohol: Aunque la Paroxetina no aumenta el deterioro de las habilidades mentales y/o psicomotoras ocasionado por el alcohol, no se recomienda en uso concomitante de Synkalar y alcohol.
- Síndrome serotoninérgico: En raras ocasiones se ha asociado al tratamiento con Paroxetina, con la presencia de síntomas sugestivos de síndrome serotoninérgico. Este riesgo es mayor si se combina a la Paroxetina con fármacos serotoninérgicos o sus precursores y/o neurolépticos. En caso de que se presente este tipo de eventos (hipertermia, rigidez, mioclonía, inestabilidad autonómica, fluctuación rápida de los signos vitales y/o alteraciones en el estado mental), se debe suspender inmediatamente la terapia con Synkalar e iniciarse el tratamiento adecuado de soporte, bajo la estricta vigilancia médica.
- Se han reportado casos aislados de hemorragias en la piel o mucosas en pacientes que han recibido tratamiento con Paroxetina en dosificaciones mayores a las contenidas en Synkalar (> 12.5 mg/día). Synkalar debe emplearse con precaución en pacientes que reciben medicamentos que alteren el perfil del sistema de coagulación como Warfarina y/o los antiinflamatorios no esteroideos (AINE's).

- El riesgo de trombo embolismo venoso durante la menopausia está influido directamente por las condiciones particulares del paciente; este riesgo se puede aumentar con la edad, antecedentes familiares de primer grado con trombo embolismo venoso, inmovilización prolongada por una condición crónica o cirugía de cualquier tipo, obesidad (IMC > 30 Kg/m<sup>2</sup>), trastornos autoinmunes o dilataciones varicosas en los miembros inferiores.
- El riesgo de trombo embolismo arterial durante la menopausia está influido directamente por las condiciones particulares del paciente; este riesgo se puede aumentar por la edad, tabaquismo, dislipoproteinemia, obesidad (IMC > 30 Kg/m<sup>2</sup>), hipertensión arterial no controlada, migraña, valvulopatías cardiacas, fibrilación auricular, antecedentes familiares de primer grado con trombo embolismo arterial y/o enfermedades autoinmunes.

#### Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas más frecuentemente informadas con el consumo de Paroxetina son las siguientes:

- Muy comunes (>1/10): Nauseas
- Comunes (> 1/100 - < 1/10): Aumento en las concentraciones plasmáticas de Colesterol. Disminución del apetito. Astenia, somnolencia, insomnio, agitación y/o alteración en la calidad del sueño. Mareos, temblores, visión borrosa y/o cefalea. Estreñimiento, diarrea, vómito y/o resequedad en la boca. Sudoración.

Este tipo de reacciones adversas por lo general no son serias, son transitorias y no ameritan la suspensión del tratamiento.

Los síntomas que se pueden observar después de suspender el tratamiento con Paroxetina son los siguientes:

- Comunes (>1/100 - < 1/10): Mareos, trastornos sensitivos y del sueño, ansiedad y/o cefalea

#### Interacciones:

- El consumo concomitante de Synkalar con otros medicamentos clasificados como **inhibidores selectivos de la recaptación de Serotonina** o serotoninérgicos (L-Triptofano, triptanos, Tramadol, Litio, Fentanyl o

preparaciones con la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), puede incrementar el riesgo de aparición de síndrome serotoninérgico.

- El consumo concomitante de Synkalar con medicamentos clasificados como inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO), incluyendo Linezolida y cloruro de metiltioninio, aumenta los niveles de Serotonina en el sistema nervioso central, incrementando el riesgo de aparición de síndrome serotoninérgico e incluso puede poner en riesgo la vida del paciente. No se debe iniciar la terapia con Synkalar, antes de que hayan transcurrido dos semanas desde la finalización del tratamiento con inhibidores de la monoamino oxidasa, así como tampoco se debe iniciar el tratamiento con este último grupo de medicamentos, antes de que hayan pasado dos semanas después de la finalización de la terapia con Synkalar.
- Paroxetina, el principio activo de Synkalar, es un potente inhibidor de la enzima CYP2D6 del complejo p450 hepático. Por este motivo la administración de Paroxetina puede aumentar los niveles plasmáticos de los medicamentos que son metabolizados por esta enzima. Dentro de este grupo de medicamentos están los antidepresivos tricíclicos (Amitriptilina, Nortriptilina, Imipramina y Desimipramina), derivados de la Fenotiazina (Pimozida, Perfenazina y Tioridazina) y antiarrítmicos tipo IC (Propafenona y Flecainida). Teniendo en cuenta el margen terapéutico estrecho de la Pimozida o la Tioridazina, está contraindicado el uso concomitante de Synkalar con estos medicamentos.
- Paroxetina, el principio activo de Synkalar, es un potente inhibidor de la enzima CYP2D6 del complejo p450 hepático. Tamoxifén tiene un importante metabolito activo derivado de la acción de esta enzima, denominado Endoxifén, el cual contribuye en forma importante a la acción terapéutica y al resultado clínico de Tamoxifén. La inhibición de la CYP2D6, producida por Paroxetina puede reducir los niveles de Endoxifén y, por ende, afectar el resultado clínico del tratamiento con Tamoxifén. Sin embargo, aún no se tiene certeza, ni existen estudios que demuestren las implicaciones clínicas derivadas de este fenómeno en las pacientes que reciben Tamoxifén.
- Paroxetina, el principio activo de Synkalar, no inhibe la enzima CYP3A4. Por esta razón no se esperan modificaciones del comportamiento farmacológico de medicamentos como Alprazolam o Terfenadina o de todos aquellos que sean metabolizados por esta vía.

- Paroxetina, el principio activo de Synkalar, no tiene interacciones conocidas, ni afecta el resultado clínico de medicamentos anticonvulsivantes como Carbamazepina, Fenitoína o Ácido Valproico.
- Paroxetina, el principio activo de Synkalar, no tiene interacciones significativas con el alcohol; por esta razón no se espera un deterioro mayor de las habilidades mentales y/o psicomotoras a aquel que produce el consumo de alcohol.
- El consumo de alimentos o de medicamentos antiácidos, Propranolol o Digoxina, no afecta el comportamiento farmacológico de Paroxetina, por lo cual no se requiere ajuste de la dosis de Synkalar, frente a la ingesta de alimentos o en medio de un tratamiento con los medicamentos mencionados.
- La administración concomitante de Fosamprevir y/o Ritonavir, disminuye las concentraciones séricas de Paroxetina. Se recomienda la vigilancia estrecha y el estricto seguimiento médico del tratamiento con Synkalar, en pacientes que reciban estos medicamentos.

#### Dosificación y Grupo Etario:

Dosificación: Una tableta de Synkalar al día en forma continua, preferiblemente administrada en la noche. El tiempo de tratamiento con Synkalar, dependerá del cuadro clínico del paciente y del criterio y evaluación médicos.

Grupo etéreo: Mujeres en condición de perimenopausia o menopausia con presencia de síntomas vasomotores. Las mujeres deben tener certeza de no hallarse en embarazo antes de iniciar el tratamiento.

Vía de administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita ante la Sala Especializada de Medicamento y productos Biológicos de la comisión revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación Farmacológica de la Nueva Concentración
- Inclusión en normas farmacológicas
- Información Para Prescribir allegada bajo radicado de la referencia

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

### 3.1.6.7. ESBRIET®

Expediente : 20124794  
Radicado : 2017037118  
Fecha : 17/03/2017  
Interesado : Productos Roche S.A.

#### Composición:

Cada capsula dura contiene 534 mg de pirfenidona  
Cada capsula dura contiene 801 mg de pirfenidona

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: Esbriet (pirfenidona) está indicado para tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) leve a moderada en adultos.

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

Uso concomitante de fluvoxamina.

Insuficiencia hepática grave o enfermedad hepática terminal.

Insuficiencia renal grave (CrCl < 30 ml/min) o enfermedad renal terminal que precise diálisis

#### Advertencias y precauciones: Función hepática

Se han referido casos de elevación de la concentración de ALT y de AST más de 3 veces por encima del LSN en pacientes que recibían tratamiento con Esbriet. En raras ocasiones esto se asoció a elevaciones concomitantes de la bilirrubina. Se deben realizar pruebas de la función hepática (ALT, AST y bilirrubina) antes de comenzar el tratamiento con Esbriet, a intervalos mensuales durante los 6 primeros meses y posteriormente cada 3 meses. Si produce una elevación importante de las aminotransferasas hepáticas, se debe ajustar la dosis de Esbriet o suspender el tratamiento siguiendo las pautas del apartado 2.2 Posología y forma de administración. En pacientes con elevaciones confirmadas de la concentración de ALT, AST o bilirrubina durante el tratamiento, quizá sea preciso ajustar la dosis.

#### Reacción y exantema por fotosensibilidad

Durante el tratamiento con Esbriet se debe evitar o reducir al mínimo la exposición a la luz solar directa (incluidas las lámparas de luz ultravioleta). Se debe indicar a los pacientes que utilicen a diario un protector solar eficaz, que vistan ropa que los proteja de la exposición solar y que eviten usar medicamentos conocidos por causar fotosensibilidad. Se les debe indicar también que informen al médico si

presentan síntomas de reacción o exantema por fotosensibilidad. Puede ser preciso ajustar la dosis o suspender temporalmente el tratamiento en caso de reacción o exantema por fotosensibilidad

Reacciones adversas: La seguridad de Esbriet se ha evaluado en 623 pacientes de tres estudios clínicos de fase III [8]. La tabla 1 resume las reacciones adversas que se han notificado en asociación con el uso de Esbriet en ensayos clínicos.

En este apartado se han utilizado las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ).

Tabla 1: Reacciones adversas en pacientes tratados con Esbriet en ensayos clínicos [8]

Reacción adversa (MedDRA)	Esbriet (n = 623)	
Clase de órganos y sistemas	Todos los grados (%)	Categoría de frecuencia
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		
Anorexia	13,0%	Muy frecuente
Disminución del peso	10,1%	Muy frecuente
Disminución del apetito	8,0%	Frecuente
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		
Insomnio	10,4%	Muy frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Cefalea	22,0%	Muy frecuente
Mareos	18,0%	Muy frecuente
Disgeusia	5,8%	Frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Dispepsia	18,5%	Muy frecuente
Náuseas	36,1%	Muy frecuente
Diarrea	25,8%	Muy frecuente
Dolor abdominal	6,3%	Frecuente
Vómitos	13,3%	Muy frecuente
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	11,1%	Muy frecuente

<b>Trastornos hepato biliares</b>		
ALT elevada	3,2%	Frecuente
AST elevada	2,7%	Frecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		
Reacción de fotosensibilidad	9,3%	Frecuente
Exantema	30,3%	Muy frecuente
Prurito	7,9%	Frecuente
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		
Artralgias	10,0%	Muy frecuente
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		
Fatiga	26,0%	Muy frecuente
Astenia	6,4%	Frecuente

Interacciones: La pirfenidona es metabolizada principalmente por el CYP1A2, y en menor grado por otras formas del citocromo P450, como CYP2C9, 2C19, 2D6 y 2E1.

#### Fluvoxamina e inhibidores del CYP1A2

En un estudio de fase I, la administración conjunta de Esbriet y fluvoxamina (un inhibidor potente del CYP1A2 que también tiene efectos inhibidores de otras isoformas del citocromo P450 [CYP2C9, 2C19 y 2D6]) hizo que la exposición a la pirfenidona aumentara 4 veces en sujetos no fumadores

Esbriet está contraindicado en pacientes bajo tratamiento concomitante con fluvoxamina. Se suspenderá la administración de fluvoxamina antes de iniciar el tratamiento con Esbriet y durante el mismo, debido al aclaramiento reducido de la pirfenidona.

Extrapolaciones in vitro e in vivo indican que los inhibidores potentes y selectivos del CYP1A2 pueden aumentar la exposición a la pirfenidona aproximadamente de 2 a

4 veces. Si no se puede evitar el uso concomitante de Esbriet y de un inhibidor potente y selectivo del CYP1A2, la dosis de Esbriet debe reducirse a 801 mg al día (267 mg tres veces al día). Se vigilará estrechamente a los pacientes para detectar

la aparición de reacciones adversas asociadas al tratamiento con Esbriet. Se suspenderá el tratamiento con Esbriet si fuera preciso.

La coadministración de Esbriet y 750 mg de ciprofloxacino (un inhibidor moderado y selectivo del CYP1A2) aumentó la exposición a la pirfenidona en un 81% [6]. Si no se puede evitar la administración de ciprofloxacino en dosis de 750 mg 2 veces al día, se reducirá la dosis de Esbriet a 1602 mg al día (534 mg, 3 veces al día). Esbriet debe usarse con precaución cuando se administre ciprofloxacino en una dosis de 250 mg o 500 mg 1 o 2 veces al día.

Se usará Esbriet con cautela en pacientes que reciban otros inhibidores moderados del CYP1A2.

Durante el tratamiento con Esbriet, se evitará administrar fármacos o combinaciones de fármacos que sean inhibidores moderados o potentes del CYP1A2 y además de una o más de las isoformas del citocromo P450 que intervienen en el metabolismo de la pirfenidona (es decir, CYP2C9, 2C19, 2D6 y 2E1).

#### Tabaco e inductores del CYP1A2

Un estudio de interacciones de fase I evaluó el efecto del tabaco (inductor del CYP1A2) en la farmacocinética de Esbriet. La exposición a la pirfenidona fue un 50% menor en los fumadores que en los no fumadores. El consumo de tabaco puede inducir la producción de enzimas hepáticas y, en consecuencia, aumentar el aclaramiento de Esbriet y reducir la exposición al mismo. Durante el tratamiento con Esbriet se evitará usar concomitantemente inductores potentes del CYP1A2, como el tabaco, puesto que se ha observado una relación entre el consumo de tabaco y la posible inducción del CYP1A2. Se debe recomendar a los pacientes que dejen de tomar inhibidores potentes del CYP1A2, que dejen de fumar antes de comenzar el tratamiento con pirfenidona y no fumen durante el mismo.

En el caso de los inductores moderados del CYP1A2 (por ejemplo: omeprazol), el uso concomitante puede dar lugar, en teoría, a una disminución de las concentraciones plasmáticas de pirfenidona.

La coadministración de medicamentos que sean inductores potentes tanto del CYP1A2 como de las otras isoformas del citocromo P450 que intervienen en el metabolismo de la pirfenidona (por ejemplo: rifampicina) puede dar lugar a una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de la pirfenidona. Siempre que sea posible se evitará administrar estos medicamentos

Vía de administración: Oral

## Dosificación y grupo etario: Método de administración

Esbriet debe ingerirse entero con agua y tomarse con alimentos para reducir la posibilidad de náuseas y mareos (v. 2.6 Reacciones adversas y 3.2 Propiedades farmacocinéticas).

## Posología

### Adultos

La dosis diaria recomendada de Esbriet en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática es de 801 mg 3 veces al día con alimentos (dosis total de 2403 mg/día).

Una vez iniciado el tratamiento, la dosis debe aumentarse gradualmente, durante un periodo de 14 días, hasta alcanzar la dosis diaria recomendada de 2403 mg/d, de la siguiente forma:

- Días 1-7: una dosis de 267 mg administrada 3 veces al día (801 mg/d)
- Días 8-14: una dosis de 534 mg administrada 3 veces al día (1602 mg/d)
- Del día 15 en adelante: una dosis de 801 mg administrada 3 veces al día (2403 mg/d)

En ningún caso se recomiendan dosis superiores a 2403 mg/día (v. 2.7 Sobredosis).

Los pacientes que dejen de tomar el tratamiento con Esbriet durante 14 días consecutivos o más tiempo deben reiniciar el tratamiento con una pauta de aumento gradual de la dosis durante las 2 primeras semanas hasta alcanzar la dosis diaria recomendada.

Si el tratamiento se interrumpe durante menos de 14 días consecutivos, podrá reanudarse con la dosis diaria recomendada previa sin necesidad de un aumento gradual.

### Ajustes de la dosis y otras consideraciones

Eventos gastrointestinales: Si el paciente presenta intolerancia al tratamiento debido a efectos secundarios gastrointestinales, se le debe recordar que tome el medicamento con alimentos. Si los síntomas persisten, se puede reducir la dosis de Esbriet a 267-534 mg 2-3 veces al día con alimentos y aumentarla gradualmente hasta alcanzar la dosis diaria recomendada según la vaya tolerando el paciente. Si los síntomas persisten, se puede indicar al paciente que interrumpa el tratamiento durante 1 a 2 semanas para dejar que remitan los síntomas.

Reacción o exantema por fotosensibilidad: Si el paciente presenta una reacción o un exantema por fotosensibilidad de leve a moderado, se le debe recordar que utilice diariamente un protector solar y evite la exposición al sol (v. 2.4 Advertencias y precauciones) [2]. Se puede reducir la dosis de Esbriet a 801 mg al día (267 mg 3 veces al día). Si el exantema persiste al cabo de 7 días, se debe suspender el tratamiento con Esbriet durante 15 días y volver a aumentar gradualmente la dosis hasta alcanzar la dosis diaria recomendada, tal como se hizo en el periodo inicial de incremento de la dosis

Si el paciente presenta una reacción o un exantema por fotosensibilidad de carácter grave, se le debe indicar que suspenda la medicación y consulte al médico (v. 2.4 Advertencias y precauciones). Cuando haya remitido el exantema, se puede reanudar el tratamiento con Esbriet y aumentar gradualmente la dosis hasta alcanzar la dosis diaria recomendada, conforme al criterio del médico

Función hepática: En el caso de que se produzca una elevación importante de la alanina-aminotransferasa (ALT) o la aspartato-aminotransferasa (AST), con o sin elevación de la bilirrubina, se debe ajustar la dosis de Esbriet o suspender el tratamiento.

Recomendaciones en caso de elevación de la ALT, la AST y la bilirrubina sérica: Si el paciente presenta elevaciones de las aminotransferasas entre  $>3$  y  $\leq 5$  veces el límite superior de la normalidad (LSN) después de iniciar el tratamiento con Esbriet, se debe suspender cualquier medicamento que pueda dar lugar a dicha elevación, descartar otras causas y vigilar de cerca al paciente. Si está indicado desde el punto de vista clínico, se reducirá la dosis de Esbriet o se interrumpirá el tratamiento. Cuando los resultados de las pruebas de la función hepática vuelvan a estar dentro de los límites normales, se podrá aumentar de nuevo la dosis de Esbriet, de manera gradual, hasta alcanzar la dosis diaria recomendada, si es que el paciente la tolera.

Si el paciente presenta una elevación de las aminotransferasas  $\leq 5$  veces por encima del LSN acompañada de síntomas o hiperbilirrubinemia, se suspenderá definitivamente el tratamiento con Esbriet.

Si el paciente presenta una elevación de las aminotransferasas  $>5$  veces por encima del LSN, se suspenderá definitivamente el tratamiento con Esbriet

Condición de venta: No indica en el formato

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la Evaluación Farmacológica de la nueva concentración para el producto de la referencia.

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

- Allegar la validación de la metodología analítica completa del estudio *in vivo*, incluyendo los datos primarios, el protocolo y los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%).
- Allegar el procedimiento empleado para los 3 perfiles de disolución junto con sus validaciones, para la concentración 534 mg, con datos primarios y soportes analíticos (espectros, cromatogramas, etc).
- Allegar el certificado de análisis de producto terminado de los lotes utilizados en el estudio *in vivo* e *in vitro*.
- Allegar la información de los controles clínicos pre- post dosis de los participantes.

### 3.1.7 ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA

#### 3.1.7.1 XELODA TABLETAS

Expediente : 229745  
Radicado : 2017029710  
Fecha : 06/03/2017  
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 500mg de Capecitabina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios *in vitro* para la adición de fabricante para el producto de la referencia.

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

### 3.1.7.2 CEUMID ® 500

Expediente : 20007896  
Radicado : 2017085435  
Fecha : 16/06/2017  
Interesado : Scandinavia Pharma Ltda.

Composición: Cada comprimido recubierto contiene 500mg de Levetiracetam

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Bioequivalencia del producto Ceumid® 500

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

- **Aclarar las inconsistencias de las condiciones cromatográficas (proporción de la fase móvil y tiempo de la corrida) entre los folios 44 y 85.**
- **Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia para el producto de referencia lote 185356. Recuerde que la diferencia máxima permitida entre el producto test y el de referencia es de 5%.**
- **Allegar los soportes cromatográficos del estudio (mínimo 20%).**

### 3.1.7.3 CEUMID ® 1000

Expediente : 20007895  
Radicado : 2017085449  
Fecha : 16/06/2017  
Interesado : Scandinavia Pharma Ltda.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 1000mg de Levetiracetam

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Bioequivalencia del producto Ceumid® 1000

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

**-Aclarar las inconsistencias de las condiciones cromatográficas (proporción de la fase móvil y tiempo de la corrida) entre los folios 44 y 85.**

**-Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia para el producto de referencia lote 185356. Recuerde que la diferencia máxima permitida entre el producto test y el de referencia es de 5%.**

**-Allegar los soportes cromatográficos del estudio (mínimo 20%).**

**3.1.7.4 LACOSAMIDA 50  
LACOSAMIDA 100  
LACOSAMIDA 150  
LACOSAMIDA 200**

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

Composición:

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

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de bioequivalencia in vivo, para el producto de la referencia.

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

### 3.1.7.5 TOXTREX

Expediente : 20130424  
Radicado : 2017099477  
Fecha : 14/07/2017  
Interesado : Xinetix Pharma S.A.S.

Composición:

Cada capsula contiene 4mg de Tolterodina Tartrato

Cada capsula contiene 2mg de Tolterodina Tartrato

Forma farmacéutica: capsulas de liberación extendida

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia para Tolterodina Tartrato 4mg capsulas de liberación extendida y perfiles de disolución comparativos para Tolterodina Tartrato 2mg capsulas de liberación extendida.

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

### 3.1.7.6 TIOTROPIO

Expediente : 20130290  
Radicado : 2017098494  
Fecha : 13/07/2017  
Interesado : Novamed S.A.

Composición: Cada capsula contiene 15.6mcg de bromuro de tiotropio equivalente a 13mcg de tiotropio

Forma farmacéutica: Polvo seco contenido en cápsula dura

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación del estudio de bioequivalencia para el producto de la referencia.

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

### 3.1.7.7 DOMIDE® 25mg

Expediente : 20130202  
Radicado : 2017097370  
Fecha : 12/07/2017  
Interesado : Laboratorios Legrand S.A

Composición:  
Cada cápsula contiene 25mg de Lenalidomida

Forma farmacéutica: Cápsula

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación del estudio de Bioequivalencia del producto Lenalidomida 25mg cápsula dura versus el producto de referencia Revlimid 25mg cápsulas dura y los perfiles de disolución comparativos realizados con Lenalidomida 15mg cápsula dura, Lenalidomida 10mg cápsula dura y Lenalidomida 5mg cápsula dura

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

### 3.1.7.8 DOMIDE® 15mg

Expediente : 20130203  
Radicado : 2017097387  
Fecha : 12/07/2017  
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Cada cápsula contiene 15mg de Lenalidomida

Forma farmacéutica: Cápsula

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación del estudio de Bioequivalencia del producto Lenalidomida 25mg cápsula dura versus el producto de referencia Revlimid 25mg cápsulas dura.

y los perfiles de disolución comparativos realizados con Lenalidomida 15mg cápsula dura, Lenalidomida 10mg cápsula dura y Lenalidomida 5mg cápsula dura

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

### 3.1.7.9. DOMIDE® 10mg cápsulas

Expediente : 20130206  
Radicado : 2017097395  
Fecha : 12/07/2017  
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Cada cápsula contiene 10mg de Lenalidomida

Forma farmacéutica: Cápsula

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación del estudio de Bioequivalencia del producto Lenalidomida 25mg cápsula dura versus el producto de referencia Revlimid 25mg cápsulas dura y los perfiles de disolución comparativos realizados con Lenalidomida 15mg cápsula dura, Lenalidomida 10mg cápsula dura y Lenalidomida 5mg cápsula dura

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

### 3.1.7.10. EUTIROX® 175 µg EUTIROX® 200 µg

Expediente : 20030796 / 20030795  
Radicado : 2016176943 / 2017093440 / 2017080865  
Fecha : 05/07/2017  
Interesado : Merck S.A.  
Fabricante : Merck KGaA

Composición:

Cada tableta contiene 175mcg de Levotiroxina Sodica

Cada tableta contiene 200mcg de Levotiroxina Sodica

Forma farmacéutica: Tableta

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017007057 emitido mediante Acta No. 08 de 2017, numeral 3.2.9 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la de la composición del producto terminado (Excipientes) el cual se soporta con estudio de Bioequivalencia. Con esta modificación se incluyen ajustes en el proceso de manufactura, controles de proceso, metodología y especificaciones de producto terminado por alineación a monografía USP.

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

### 3.1.7.11. CAPECITABINA 150 MG Y 500 MG

Expediente : 20105320  
Radicado : 2016160577 / 2017062729  
Fecha : 05/05/2017  
Interesado : NISSI S.A.S.  
Fabricante : Laboratorios Normon S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 150mg de Capecitabine

Cada tableta recubierta contiene 500mg de Capecitabine

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017004016, emitido mediante Acta No. 03 de 2017, numeral 3.2.9 con el fin de continuar con la aprobación de los estudios farmacocinéticos con nuevo fabricante, para dar respuesta a los requerimientos Auto No. 2016007808 exp 20074690 y Auto No. 2016008180 exp 20105320 Resolución N0 2015000442 de aprobación estudio farmacocinética con anterior fabricante, para el producto de la referencia.

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no presentó respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2017, numeral 3.2.9., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar el estudio de la referencia, por cuanto**

**no se allegaron:**

- Los datos de la prueba de solubilidad en los términos establecidos en el numeral 10.1.1.1. de la Resolución 1124 de 2016, lo allegado corresponde a datos de literatura;
- 
- Los datos de permeabilidad en humanos que demostraran que el producto puede optar a bioexención por el sistema de Clasificación Biofarmacéutica, de acuerdo con el numeral 10.1.1.2. de la Resolución 1124 de 2016;
- El producto no es de muy rápida disolución (numeral 10.2.1, anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016).

**3.1.7.12. IMATINIB 100 mg  
IMATINIB 400 mg**

Expediente : 20107021  
Radicado : 2016035326 / 2016122972 / 2017016600  
Fecha : 10/02/2017  
Interesado : Willow Pharma S.A.S.  
Fabricante : Pharma Science Inc

**Composición:**

- Cada tableta recubierta contiene 119.500mg de Imatinib Mesylate, equivalente a 100mg de Imatinib
- Cada tableta recubierta contiene 478mg de Imatinib Mesylate, equivalente a 400mg de Imatinib

Forma Farmacéutica: Tabletas recubiertas

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la resolución 2017003424 por la cual se niegan los estudios de biodisponibilidad para imatinib 100 y 400 con el fin de continuar con la aprobación de los estudios de biodisponibilidad y el inserto V1 para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado allega información nueva respecto del estudio de bioequivalencia en condiciones postprandiales y en los resultados farmacocinéticos incluido el voluntario 9, ya que ésta, no se había allegado en la solicitud inicial ni en la respuesta al auto tal como se solicitó. Por lo anterior, no es procedente el recurso de reposición.

### 3.1.7.13. ZEITE 100 mg TABLETA RECUBIERTA

Expediente : 20067040  
Radicado : 2017077558  
Fecha : 02/06/2017  
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S  
Fabricante : Laboratorios Synthesis S.A.S

#### Composición:

Cada tableta recubierta contiene 119.5 mg de Imatinib mesilato (equivalente a 100mg de imatinib)

Forma Farmacéutica: Tableta Recubierta

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios in vitro para el producto de la referencia.

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

- **Aclarar por qué los perfiles de disolución se realizaron frente al medicamento de referencia y no frente al producto que realizó el estudio in vivo (Resolución 1124 de 2016, numeral 10.3.3).**
- **Allegar la validación de la metodología analítica a los pH 1.2; 4.5 y 6,8 con los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema.**
- **Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia tanto para el producto en estudio como para el de la referencia. Recuerde que la diferencia máxima permitida entre los dos productos es de 5%.**
- **Aclarar porque en el folio 25 las conclusiones las precisan para el producto Oxcarbazepina.**
- **Allegar los datos primarios de los perfiles de disolución a pH 1.2; 4.5 y 6,8, junto con el 20% de los cromatogramas.**

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

Adicionalmente, el interesado debe tener en cuenta que el producto test debe ser idéntico al producto farmacéutico que se presentará para el registro (Resolución 1124 de 2016, numeral 7.8).

### 3.1.7.14. OXICODAL 300mg TABLETA RECUBIERTA

Expediente : 19952972  
Radicado : 2017077566  
Fecha : 02/06/2017  
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S  
Fabricante : Laboratorios Synthesis S.A.S

Composición:  
Cada tableta contiene 300mg de Oxcarbazepina

Forma Farmacéutica: Tabletas

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios in vitro para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que la información allegada trata de estudios de bioexención por proporcionalidad de dosis, debido a que el estudio In vivo para la concentración mayor está siendo evaluado es necesario aplazar el concepto.

### 3.1.7.15. ABIREX® 250mg TABLETAS

Expediente : 20128309  
Radicado : 2017077260  
Fecha : 01/06/2017  
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.  
Fabricante : Laboratorios Legrand S.A.

Composición:  
Cada tableta contiene 250mg de Acetato de abiraterona

Forma Farmacéutica: Tableta

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación del estudio de Bioequivalencia del producto Abiraterona Acetato 250mg tabletas versus el producto de referencia Zytiga® 250mg tabletas.

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

### 3.1.7.16. EUTIROX 200 mcg

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

Composición:

Cada tableta contiene 0.200mg de Levotiroxina Sódica

Forma Farmacéutica: Tabletas

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

Todo lo anterior, con el fin de solicitar Autorización de la composición del producto terminado (Excipientes) el cual se soporta con estudio de Bioequivalencia. Con esta modificación se incluyen ajustes en el proceso de manufactura, controles de proceso, metodología y especificaciones de producto terminado por alineación a monografía USP.

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

### 3.1.7.17. ENTAXAR 200

Expediente : 20128762  
Radicado : 2017081839  
Fecha : 09/06/2017  
Interesado : Scandinavia Pharma Ltda.  
Fabricante : Roemmers Uruguay

Composición:  
Cada comprimido contiene 200 mg de Lacosamida

Forma Farmacéutica: Comprimidos

El interesado solicita ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aprobación de estudio de bioequivalencia presentado de Entaxar 200 comprimidos vs el innovador Vimpat comprimidos para la aprobación del registro sanitario de Entaxar 200: Lacosamida comprimidos 200mg.

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

**-Allegar la validación de la metodología analítica completa del estudio de bioequivalencia a los 3pHs, incluyendo los datos primarios y los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema.**

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

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

**-Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.**

### 3.1.7.18. KEIXA

Expediente : 20128791  
Radicado : 2017082540  
Fecha : 12/06/2017  
Interesado : Xinetix Pharma S.A.S.  
Fabricante : Macleods Pharmaceutical Limited

Composición:  
Cada tableta contiene 5mg de Apixaban

Forma Farmacéutica: Tabletas

El interesado solicita ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aprobación de estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo para Apixaban 5mg y perfiles de disolución comparativos para Apixaban 2,5mg.

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

### 3.1.7.19. TEMOZOLAMIDA 20mg CÁPSULAS DE GELATINA DURA

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

Composición:  
Cada cápsula contiene 20mg de Temozolamida

Forma Farmacéutica: Cápsula

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

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

### 3.1.7.20. VAROXRED 15 mg

Expediente : 20129727  
Radicado : 2017092442  
Fecha : 30/06/2017  
Interesado : Dr. Reddy'S Laboratories S.A.S.  
Fabricante : Dr. Reddy'S Laboratories S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 15mg de Rivaroxaban

Forma Farmacéutica: Tabletas Recubiertas

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

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

### 3.1.7.21. RIVAROXABÁN TABLETAS 20 mg

Expediente : 20129724  
Radicado : 2017092418  
Fecha : 30/06/2017  
Interesado : Dr. Reddy'S Laboratories S.A.S.  
Fabricante : Dr. Reddy'S Laboratories S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 20mg de Rivaroxaban

Forma Farmacéutica: Tabletas Recubiertas

El interesado solicita ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de estudios farmacocinéticos (incluyendo estudios in-vivo y estudios in-vitro)

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

### 3.1.7.22. LEFLUNOMIDA 20 mg TABLETAS RECUBIERTAS

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

Composición:  
Cada tableta recubierta contiene 20mg de Leflunomida

Forma Farmacéutica: Tabletas Recubiertas

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

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

### 3.1.7.23. OXICODAL 600 mg TABLETA RECUBIERTA

Expediente : 19952927  
Radicado : 2017067670  
Fecha : 16/05/2017  
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S.  
Fabricante : Laboratorios Synthesis S.A.S.

Composición:  
Cada tableta contiene 600mg de Oxcarbazepina

Forma farmacéutica: Tableta

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios in vivo realizados en la Universidad de la Sabana para el producto de la referencia.

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que la información de la**

validación analítica allegada, corresponde a la realizada para los estudios in vitro de bioexención por proporcionalidad de dosis, no se evidencia la validación bioanalítica del estudio in vivo. Por tanto, la Sala considera que el interesado debe allegar la información de la validación bioanalítica completa para el estudio in vivo.

### 3.1.7.24. ZEITE 400 mg TABLETA RECUBIERTA

Expediente : 20021508  
Radicado : 2017067686  
Fecha : 16/05/2017  
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S.  
Fabricante : Laboratorios Synthesis S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 400mg de Imatinib Mesilato equivalente a 478mg de imatinib base

Forma Farmacéutica: Tableta Recubierta

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios in vivo realizados en la Universidad de la Sabana para el producto de la referencia.

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

- **Allegar certificado de calidad del producto de referencia y producto test. Adicionalmente indicar la fecha de vencimiento del producto test.**
- **Allegar la estabilidad del analito en la solución madre y en la matriz, donde se evidencie cada paso de la preparación y el análisis de la muestra donde se considere las condiciones de almacenamiento (-80°C) entre tiempo de la toma y el tiempo del análisis.**
- **Allegar para la validación del estudio in vivo, los datos primarios (áreas) y cromatogramas de precisión intermedia y selectividad de la matriz utilizada sin analito.**

- **Allegar los cromatogramas (20%) donde se evidencie el área del analito para el estudio de bioequivalencia en condiciones de ayuno y posprandial.**
- **Aclarar la diferencia entre la fórmula cuali-cuantitativa del producto test con el cual se realizó el estudio de bioequivalencia y la fórmula cuali-cuantitativa solicitada en la modificación con radicado 2017026413. Tenga en cuenta que el producto test debe ser idéntico al producto farmacéutico que se presentará para el registro (Resolución 1124 de 2016, numeral 7.8).**

### 3.1.7.25. ANASTROZOL TABLETAS RECUBIERTAS 1 mg

Expediente : 20041786  
Radicado : 2017069887  
Fecha : 19/05/2017  
Interesado : Fresenius Kabi Colombia S.A.S.  
Fabricante : Fresenius Kabi Oncology Limited

Composición:  
Cada Tableta Recubierta contiene 1mg de Anastrozol

Forma Farmacéutica: Tableta Recubierta

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios in vivo e in vitro para continuar con el proceso de renovación de registro sanitario.

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

**-Certificar que no se han producido cambios en la formulación o en el proceso de fabricación que puedan alterar la absorción del fármaco considerando que el estudio fue realizado en 2007.**

**-Allegar el estudio en condiciones de ayuno, teniendo en cuenta lo recomendado en la Resolución 1124 de 2016 numeral: 7.4.3.1 del anexo técnico 1.**

**-Allegar la validación de la metodología analítica completa (utilizada en el estudio in-vivo de bioequivalencia), incluyendo los datos primarios, el protocolo y los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%), tanto**

para el método como para el sistema. Teniendo en cuenta que la validación allegada es la de metodología analítica de Control de Calidad.

**-Adjuntar el Certificado de venta libre (CVL) o Certificado de Producto Farmacéutico CPP de un país donde se encuentre comercializado el producto.**

### 3.1.7.26. CAPEGARD

Expediente : 20104147  
Radicado : 2015171578 / 2016063718/ 2017022025  
Fecha : 20/02/2017  
Interesado : Raman Wattamwar  
Fabricante : Raman Wattamwar

Composición:  
Cada Tableta contiene 500mg de Capecitabina

Forma Farmacéutica: Tabletas

El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2017000076 del 02 de Enero de 2017, con el fin de que se revoque la negación de los estudios farmacocinéticos para el producto de la referencia. Adicionalmente, se consideren los estudios allegados en el presente recurso de reposición.

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

### 3.1.7.27. DEMULIN® ER 0.4

Expediente : 20011017  
Radicado : 2016111196/ 2017030949  
Fecha : 07/03/2017  
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.  
Fabricante : Cipla LTDA

Composición: Cada cápsula de liberación modificada contiene 0.4mg de Clorhidrato de Tamsulosina

Forma Farmacéutica: Cápsulas de liberación modificada

El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017000005 generado a partir del Acta No. 26 de 2016 numeral 3.2.6., con el fin de continuar con la aprobación del estudio de Bioequivalencia del Medicamento Demulin® (Cápsulas de liberación prolongada que contienen Clorhidrato de Tamsulosina 0.40mg) comparado con el medicamento de referencia: Flomax® (Cápsulas de liberación prolongada que contienen Clorhidrato de Tamsulosina 0.40mg) fabricado por Boehringer Ingelheim, USA.

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

### 3.1.7.28. EUTIROX 150mcg

Expediente : 19992452  
Radicado : 2016167226  
Fecha : 23/11/2016  
Fecha C.R. : 30/05/2017  
Interesado : Merck S.A.  
Fabricante : Merck Kgaa

Composición:

Cada tableta contiene 150mcg de Levotiroxina Sódica

Forma Farmacéutica: Tableta

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre el estudio de bioequivalencia allegado mediante radicado 2016167226 de 23/11/2016 para el expediente 19992452, el cual fue radicado debido a la solicitud de modificación de la composición del medicamento Eutirox 150mcg. Con el fin de Autorizar la composición del producto terminado (Excipientes) el cual se soporta con estudio de Bioequivalencia. Con esta modificación se incluyen ajustes en el proceso de manufactura, controles de proceso, metodología y especificaciones de producto terminado por alineación a monografía USP.

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

1. Allegar soporte que demuestre que el centro que realizó el estudio se encuentra certificado o reconocido por una autoridad de referencia para la fase analítica, de acuerdo con lo establecido en la Resolución 1124 de 2016.
2. Adjuntar CVL o CPP proveniente de la autoridad regulatoria francesa ANSM (agence nationale de sécurité de médicament et des produits de santé) para el producto de 150 mcg.
3. Allegar archivo en Excel con los resultados concentración vs tiempo encontrados para los voluntarios.
4. Justificar por que los perfiles de disolución comparativos para la concentración de 150 mcg frente a la formulación anterior no cumplen con los criterios establecidos en la resolución 1124 de 2016, dado que los valores del factor de similitud están por debajo de 50.

### 3.1.7.29. NORMODIGEST®

Expediente : 20090680  
Radicado : 2015114830/2017060400  
Fecha : 03/05/2017  
Interesado : BCN Medical S.A.  
Fabricante : Reyoung Pharmaceutical Co., Ltd. - China

Composición:  
Cada tableta contiene 40mg de Otilonio Bromuro

Forma Farmacéutica: Tableta

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evaluar la información allegada con la solicitud mediante radicados 2015114830 del 02/09/2015 y 2017060400 del 03/05/2017, en el sentido de incluir en Normas Farmacológicas la Forma farmacéutica Tabletas Dispersables para el principio activo Bromuro de Otilonio - 40 mg, conforme la formulación allegada. Como soporte de la solicitud el interesado en folios 1-30 del radicado 2017060400 del 03/05/2017 allegó estudios de Bioequivalencia, en donde se emplea como referencia el producto SPASMOMEN demostrando su equivalencia terapéutica.

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

### 3.1.7.30. LUNAST

Expediente : 20089298  
Radicado : 2016125822/2017061565  
Fecha : 04/05/2017  
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S.  
Fabricante : Laboratorio Franco Colombiano Lafranco S.A.S.

Composición:

- Cada Tableta contiene 20 mg de Lurasidone.
- Cada Tableta contiene 40 mg de Lurasidone.
- Cada Tableta contiene 60 mg de Lurasidone.
- Cada Tableta contiene 80 mg de Lurasidone.
- Cada Tableta contiene 120 mg de Lurasidone

Forma farmacéutica: Tabletas

El Interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos respuesta al Auto No. 2017004531 generado a partir del Acta No. 28 de 2016 numeral 3.2.4., con el fin de continuar con la aprobación de los estudios de Bioequivalencia, los cuales se demostraron que Lunast, lurasidone Synthesis, es bioequivalente frente al producto de referencia Latuda.

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

### 3.1.7.31. VAROXRED TAB 10 MG

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

Composición: Cada tableta contiene 10mg de Ribaroxaban

Forma farmacéutica: Tableta

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

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

### 3.1.7.32. IBUPROFENO 600 mg

Expediente : 20109150  
Radicado : 2016067399 / 2017036728  
Fecha : 17/03/2017  
Interesado : Pfizer S.A.S  
Fabricante : Pfizer Canada INC

Composición: Cada comprimido oblongo bicapa contiene 600 mg de ibuprofeno

Forma farmacéutica: Tabletas de liberación prolongada

Indicaciones: Analgésico y antipirético

Contraindicaciones: No ingerir este producto si usted presenta: úlcera péptica recurrente o activa; sangrado gastrointestinal (GI), enfermedad intestinal inflamatoria activa (como enfermedad de Crohn o colitis), pólipos nasales (inflamación interna de la nariz) o manifestaciones alérgicas tales como asma, anafilaxia (reacción alérgica severa y repentina, potencialmente mortal), urticaria, rinitis (congestión nasal o goteo nasal posiblemente debido a alergias), erupción cutánea u otros síntomas alérgicos, deshidratación (pérdida importante de fluidos) debida a vómitos, diarrea o escasa ingesta de líquidos, diagnóstico de hipertensión arterial severa o padecimiento de arteriopatía coronaria severa; hepatopatía o nefropatía severa; lupus eritematoso sistémico o si está embarazada o lactando; si está consumiendo ácido acetilsalicílico (ASA) o cualquier otro medicamento antiinflamatorio no esteroideo (AINE), lo que incluye cualquier otro producto con ibuprofeno; si presenta o ha presentado alergia/hipersensibilidad a ASA, ibuprofeno, otros salicilatos, u otros medicamentos AINE o cualquiera de sus ingredientes.

Advertencias: Antes de ingerir este producto consulte a su médico si padece lo siguiente: úlcera péptica actual o previa, diabetes, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, cardiopatía o enfermedad tiroidea, asma, nefropatía o hepatopatía, glaucoma, trastorno de coagulación sanguínea (como la hemofilia), cualquier otra enfermedad seria, o si está recibiendo atención médica por cualquier afección seria, está embarazada o lactando, o está tomando cualquier otro medicamento, incluidos los medicamentos de venta libre.

Administrar con cuidado en adultos mayores. El uso continuo y a largo plazo puede aumentar el riesgo de sufrir infarto de miocardio o evento cerebro vascular. Los efectos secundarios pueden minimizarse administrando la dosis mínima durante el menor período de tiempo. Consulte a su médico si la fiebre persiste por más de 3 días o el dolor persiste por más de 5 días.

Manténgase fuera del alcance de los niños. Este empaque contiene suficiente medicamento como para causarle daño a un niño. En caso de sobredosis, contacte a su médico o al Centro de Control Toxicológico inmediatamente, incluso si no presenta síntomas.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017001716, emitido mediante Acta No. 30 de 2016, numeral 3.2.16., con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los estudios farmacocinéticos para el producto de la referencia.

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 30 de 2016, numeral 3.2.16., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto Ibuprofeno 600 mg, tabletas de liberación prolongada fabricado por Laboratorios Pfizer en comparación con Ibuprofeno 200 mg/tableta de Laboratorios Wyeth.**

### 3.1.7.33. METGLITAL 1000/4 mg

Expediente : 20039446  
Radicado : 2017009717  
Fecha : 27/01/2017  
Interesado : Laboratorios Silanes, S.A DE C.V.  
Fabricante : Laboratorios Silanes, S.A DE C.V.

Composición: Cada comprimido recubierto contiene 1000mg de Clorhidrato de Metformina + 4mg de Glimepirida.

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de biodisponibilidad con el fin de renovar el registro sanitario para el producto de la referencia.

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

**Allegar la evidencia que demuestre que el producto cumple con la definición de producto de referencia para Colombia: *El producto de referencia será normalmente el producto innovador para el cual se ha establecido eficacia, seguridad (por medio de estudios clínicos) y calidad y frente al cual debe compararse el producto multifuente (Resolución 1124 de 2016, anexo técnico 1, numeral 2).***

**De lo contrario, debe allegar el estudio de bioequivalencia frente a los medicamentos de referencia, dando cumplimiento a los requisitos establecidos en la Resolución 1124 de 2017, por cuanto el estudio allegado fue realizado sin comparador.**

### 3.1.7.34. CARBAMAZEPINA

Expediente : 44969  
Radicado : 2016005218 / 2016119746 / 2017033591  
Fecha : 13/03/2017  
Interesado : Laboratorios Laproff S.A.  
Fabricante : Laboratorios Laproff S.A.

Composición: Cada tableta contiene 200 mg de Carbamazepina

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Anticonvulsivante, enfermedad maniaco depresiva, neuralgia del trigemino.

Contraindicaciones: Insuficiencia renal o hepática, embarazo, a menos que sea absolutamente necesario, lactancia. No debe administrarse concomitantemente con inhibidores de la MAO ni con alcohol. Adminístrese con precaución en

pacientes con glaucoma, enfermedad cardiovascular y en pacientes con trastornos sanguíneos.

Puede producir ideas de auto lesiones o suicidio

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición con el fin de revocar la Resolución No. 2017007545 del 24/02/17 por medio de la cual el INVIMA decidió negar el estudio de Bioequivalencia in vivo del producto Carbamacepina Tabletas 200mg; para que en su lugar se expida el acto administrativo que ordene realizar el estudio de dicho trámite conforme a lo señalado en la resolución 1400 de 2001, norma que es la realmente aplicable, y se remita la actualización a la Sala Especializada de Medicamentos y productos Biológicos para que emita su concepto conforme a dicha disposición.

En caso de no poderse acceder a lo solicitado anteriormente, solicita como petición alterna, se proceda a dar aplicación a lo indicado en el Artículo 17 transitorio de la resolución No. 1124 de 2016y se conceda plazo para que se presenten los requisitos faltantes al estudio, los cuales solicitan sean indicados de forma expresa y explícita.

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

### 3.1.7.35. LAMETEC

Expediente : 19963317  
Radicado : 2016004700 / 2016138915 / 2017034176  
Fecha : 14/03/2017  
Interesado : Vitalchem Laboratories de Colombia S.A.  
Fabricante : Cipla Limited (Unit I)

Composición: Cada tableta contiene 200mg de Lamotrigina.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Antiepiléptico indicado en niños y adultos, útil en epilepsia parcial con o sin convulsiones tónico-clónicas generalizadas secundarias y en convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquier componente del producto, embarazo y lactancia, daño hepático. La suspensión repentina puede provocar convulsión de rebote, este riesgo puede evitarse con la reducción paulatina de la dosificación a lo largo de un periodo de dos semanas.

Precauciones y advertencias: este producto produce ideas de auto lesión o suicidio, con base en los reportes internacionales. Riesgo de trastorno de la densidad mineral ósea con el uso a largo plazo, que puede conducir al desarrollo de osteopenia, osteoporosis y fracturas. Durante el tratamiento a largo plazo se recomienda monitorear la densidad mineral ósea del paciente.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición con el fin de revocar el artículo segundo de la Resolución No. 2017007679 del 24 de febrero de 2017 que negó los perfiles de disolución comparativos para las concentraciones adicionales 25, 50 y 100 mg, y que en consecuencia, se proceda con la continuidad de la aprobación de los estudios de Bioequivalencia y perfiles de disolución comparativos para el producto Lametec Tabletas

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora reitera el concepto emitido en el Acta No. 30 de 2016, numeral 3.2.11., en el sentido de negar los perfiles de disolución para las concentraciones adicionales ya que no fueron realizados frente a la concentración para la cual se hizo la evaluación in vivo (lamotrigina 200mg de Cipla) no cumpliendo con lo establecido en la resolución 1124 de 2016 en su numeral 10.3.3. *Perfiles de disolución comparativos para bioexenciones basadas en la proporcionalidad de dosis de las formulaciones.*

### 3.1.7.36. CAPECITABINA 500 mg

Expediente : 20113698  
Radicado : 2016114473 / 2017049531  
Fecha : 10/04/2017  
Interesado : Procaps S.A.  
Fabricante : Intas Pharmaceuticals LTD.

Composición: Cada tableta contiene 500mg de Capecitabina

Forma farmacéutica: Tableta

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

Cáncer colorrectal: Está indicado como tratamiento adyuvante en el cáncer de colon. Indicado como tratamiento de primera línea en el cáncer colorrectal metastásico.

Cáncer gástrico: Está indicado como tratamiento de primera línea en el cáncer gástrico avanzado.

Contraindicaciones: Contraindicada en pacientes alérgicos a la capecitabina o cualquier otro de sus componentes. Está contraindicada en pacientes con antecedentes de reacciones graves o inesperadas a las fluoropirimidinas o alérgicos al fluorouracilo. Al igual que sucede con otras fluoropirimidinas, está contraindicada en los pacientes con deficiencia conocida de dihidropirimidina-deshidrogenasa (DPD). Capecitabina no debe administrarse con la sorivudina o sus análogos químicamente afines, como brivudina. Capecitabina está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal grave. Las contraindicaciones del docetaxel se aplican también a la biterapia con este medicamento y docetaxel.

Precauciones y advertencias:

Deficiencia de la dihidropirimidina-deshidrogenasa (DPD): en raras ocasiones, efectos secundarios graves e imprevistos (como estomatitis, diarrea, inflamación de las mucosas, neutropenia y neurotoxicidad) asociados al 5-fluorouracilo se han atribuido a una deficiencia de dihidropirimidina-deshidrogenasa (DPD). Los pacientes con actividad baja o nula de DPD, una enzima que interviene en la degradación del fluorouracilo, tienen riesgo elevado de sufrir reacciones graves, potencialmente mortales causadas por el fluorouracilo. Los pacientes con mutaciones heterocigotas compuestas del locus del gen DPYD que ocasionan la ausencia completa de actividad de la DPD tienen mayor riesgo de sufrir estas reacciones adversas; no se debe tratar tales pacientes con Capecitabina. Ninguna dosis ha demostrado ser segura en pacientes con ausencia completa de la actividad de la DPD. En pacientes con deficiencia parcial de la DPD en los que se considere que los beneficios del tratamiento con Capecitabina superan a los riesgos (teniendo en cuenta la idoneidad de un régimen alternativo de quimioterapia que no contenga una fluoropirimidina), se administrará el tratamiento con la máxima precaución, comenzando con una dosis sustancialmente reducida, vigilancia frecuente del paciente y ajustando la dosis según las reacciones adversas. **En pacientes con deficiencia de la DPD no diagnosticada tratados con Capecitabina, pueden producirse reacciones adversas potencialmente mortales.**

que se manifiestan como una sobredosis aguda. El tratamiento se suspenderá inmediatamente si se producen eventos adversos agudos de grado 2-4. La retirada permanente se planteará en función de la evaluación clínica del inicio, la duración y la gravedad de las reacciones observadas.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No.2017000723 emitido mediante Acta No. 28 de 2016, numeral 3.2.3 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Estudios farmacocinéticos.
- Información para prescribir allegada mediante Radicado No. 2016114473

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

### 3.1.7.37. BLIXIE 20 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20103196  
Radicado : 2015164729 /2015169935/ 2016101687/2017016213  
Fecha : 28/07/2016  
Interesado : Altadis Farmacéutica S.A.S  
Fabricante : Tecnimed S.A.

Composición: Cada comprimido contiene 20 mg de leflunomida

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto

Indicaciones: Leflunomida está indicada para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide activa como un “fármaco antirreumático modificador de la enfermedad” (FARME),

El tratamiento reciente o concomitante con FARMEs hepatotóxicos o hematotóxicos (por ejemplo, metotrexato) puede producir un aumento del riesgo de aparición de reacciones adversas graves; por tanto, en estos casos, el inicio del tratamiento con leflunomida debe considerarse en función del balance beneficio/riesgo.

Más aún, el sustituir leflunomida por otro FARME sin realizar el procedimiento de lavado, puede incrementar el riesgo de aparición de reacciones adversas graves incluso durante un largo período de tiempo después del cambio

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo (especialmente con historial previo de síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme) o a alguno de los excipientes incluidos

- Pacientes con insuficiencia hepática.
- Pacientes con estados de inmunodeficiencia grave, por ejemplo, SIDA.
- Pacientes con afectación significativa de la función de la médula ósea o con anemia, leucopenia, neutropenia o trombocitopenia importante debida a causas distintas de la artritis reumatoide.
- Pacientes con infecciones graves.
- Pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave, debido a que la experiencia clínica de la que se dispone en este grupo de pacientes es insuficiente.
- Pacientes con hipoproteinemia grave, por ejemplo en el síndrome nefrótico.
- Mujeres embarazadas o mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con leflunomida y después de finalizar el mismo mientras los niveles plasmáticos del metabolito activo estén por encima de 0,02 mg/l. Antes de iniciar el tratamiento con leflunomida, debe descartarse el embarazo.
- Mujeres que se encuentren en periodo de lactancia.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición con el fin de revocar la Resolución No. 2017000224 del 4 de enero de 2017, en el sentido de aprobar los estudios clínicos y perfiles de disolución para el producto Blixilie tabletas recubiertas en sus presentaciones 10 y 20mg.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 08 de 2016, numeral 3.2.2., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto Blixie 20 mg tabletas recubiertas (Leflunomida 20mg tabletas recubiertas) con fabricante Kocak Farma Turquía frente al medicamento de referencia Arava de Sanofi.

Adicionalmente, la Sala ratifica el concepto del Acta No. 26 de 2016, numeral 3.2.3., en el sentido de negar los perfiles de disolución, por cuanto no fueron realizados a los pH 1.2; 4.5 y 6.8, bajo las especificaciones establecidas en la resolución 1124 y la validación fue realizada posterior a los perfiles de disolución.

### 3.1.9 MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN Y POSOLOGÍA

#### 3.1.9.1 VIEKIRA PAK

Expediente : 20088150  
Radicado : 2017090225  
Fecha : 28/06/2017  
Interesado : AbbVie S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene:

75mg de Paritaprevir (Tableta 1)  
50mg de Ritonavir (Tableta 1)  
250mg de Dasabuvir Sodico Equivalente a Dasabuvir Base (Tableta 2)

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Viekira pak está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con infección crónica por el virus de la hepatitis c (vhc).

O genotipo 1b sin cirrosis o con cirrosis compensada

O genotipo 1a y sin cirrosis o con cirrosis compensada para su uso en combinación con ribavirina.

Contraindicaciones:

- O viekira pak está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave (child-pugh b y c), debido al riesgo de toxicidad potencial.
- O si viekira pak se administra con ribavirina, las contraindicaciones para ribavirina también aplican para este régimen de combinación. Remitirse a la información para prescribir de ribavirina para una lista de contraindicaciones para ribavirina.
- O viekira pak está contraindicado:
  - con medicamentos que sean altamente dependientes de cyp3a para la depuración y para los cuales las concentraciones elevadas en plasma estén asociadas con eventos serios y/o que amenacen la vida.
  - con medicamentos que sean fuertes inductores de cyp3a y cyp2c8 y que puedan llevar a una eficacia reducida de viekira pak.
  - con medicamentos que sean inhibidores de cyp2c8 y que puedan incrementar las concentraciones plasmáticas de dasabuvir y el riesgo de prolongación del qt.

- en pacientes con hipersensibilidad conocida a ritonavir (p.ej. Necrólisis epidérmica tóxica (net) o síndrome de stevens-johnson).

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

- Dosificación y administración.
- Modificación de contraindicaciones.
- Modificación de precauciones y advertencias
- Inserto versión USPI Marzo 2017
- Información para prescribir versión USPI Marzo 2017

Nueva dosificación y administración:

Controles antes de iniciar el tratamiento

- Realizar pruebas a todos los pacientes para evidencia de infección por VHB actual o previa, midiendo el antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) y el anticuerpo núcleo de la hepatitis B (anti-HBc) antes de iniciar el tratamiento para el VHC con VIEKIRA PAK.
- Antes de iniciar el tratamiento con VIEKIRA PAK, evaluar las evidencias clínicas y pruebas de laboratorio para descompensación hepática.

Dosis recomendada en adultos

VIEKIRA PAK son tabletas de ombitasvir, paritaprevir y ritonavir en combinación y a dosis fijas, coempacadas con tabletas de dasabuvir.

La dosis oral recomendada de VIEKIRA PAK es de dos tabletas de ombitasvir, paritaprevir, ritonavir una vez al día (en la mañana) y una tableta de dasabuvir dos veces al día (mañana y noche). Tomar VIEKIRA PAK con una comida sin importar el contenido calórico o de grasa.

VIEKIRA PAK se usa en combinación con ribavirina (RBV) en algunas poblaciones de pacientes (ver tabla 1). Cuando se administra con VIEKIRA PAK, la dosis de RBV recomendada se basa en el peso; 1000 mg/día para sujetos con <75 kg y 1200mg/día para aquellos con  $\geq 75$  kg, dividido y administrado dos veces al día con comida. Para modificaciones de las dosis de ribavirina, remitirse a la información para prescribir de ribavirina. Para pacientes con co-infección de VHC/VIH-1, seguir las recomendaciones de dosificación en la tabla 1. Para recomendaciones de dosificación para medicamentos antivirales concomitantes para VIH-1, remitirse a Interacciones medicamentosas (7). La tabla 1 muestra los regímenes de tratamiento de VIEKIRA PAK y la duración basados en la población de pacientes.

Tabla 1. Régimen de tratamiento y duración por población de pacientes (sin tratamiento previo o tratamiento previo con Interferón)

Población de Pacientes	Tratamiento*	Duración
Genotipo 1a, sin cirrosis	VIEKIRA PAK + ribavirina	12 semanas
<b>1.</b> Genotipo 1a con cirrosis compensada (Child-Pugh A)	VIEKIRA PAK + ribavirina	24 semanas **
Genotipo 1b con o sin cirrosis compensada (Child-Pugh A)	VIEKIRA PAK	12 semanas  Se podrá considerar 8 semanas en los pacientes infectados por el genotipo 1b sin exposición previa a tratamiento y sin fibrosis avanzada o cirrosis (ver <i>Estudios Clínicos</i> , estudio GARNET)

\*Nota: seguir las recomendaciones de dosificación del genotipo 1a en pacientes con un subtipo del genotipo 1 desconocido o con infección combinada del genotipo 1.

\*\* Se puede considerar administrar VIEKIRA PAK con ribavirina por 12 semanas para algunos pacientes basado en la historia del tratamiento previo.

### Uso en Receptores de Trasplante hepático

En receptores de trasplante hepático con función hepática normal y fibrosis leve (clasificación de 2 o menos en la escala de fibrosis Metavir), la duración recomendada de VIEKIRA PAK con ribavirina es de 24 semanas, independientemente del subtipo del genotipo 1 del VHC Cuando se administra VIEKIRA PAK con inhibidores de la calcineurina en receptores de trasplante hepático, se requiere ajuste de la dosificación de los inhibidores de la calcineurina.

### Disfunción Hepática

Viekira PAK está contraindicado en pacientes con disfunción hepática moderada a severa (Child-Pugh B y C)

### Nuevas contraindicaciones:

- Viekira PAK está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave (Child-Pugh B y C), debido al riesgo de toxicidad potencial [ver *Advertencias y Precauciones (5.2)*, *Uso en Poblaciones Específicas (8.7)* y *Farmacología Clínica (11.3)*].
- Si Viekira PAK se administra con ribavirina, las contraindicaciones para ribavirina también aplican para este régimen de combinación. Remitirse a la información para prescribir de ribavirina para una lista de contraindicaciones para ribavirina.

- Viekira PAK está contraindicado:
  - Con medicamentos que sean altamente dependientes de CYP3A para la depuración y para los cuales las concentraciones elevadas en plasma estén asociadas con eventos serios y/o que amenacen la vida.
  - Con medicamentos que sean fuertes inductores de CYP3A y CYP2C8 y que puedan llevar a una eficacia reducida de VIEKIRA PAK.
  - Con medicamentos que sean inhibidores de CYP2C8 y que puedan incrementar las concentraciones plasmáticas de dasabuvir y el riesgo de prolongación del QT.

En pacientes con hipersensibilidad conocida a ritonavir (p.ej. Necrólisis epidérmica tóxica (NET) o síndrome de Stevens-Johnson)

La tabla 2 lista los medicamentos que están contraindicados con VIEKIRA PAK.

Tabla 2. Medicamentos que están contraindicados con VIEKIRA PAK

Clase de Medicamento	Medicamento(s) dentro de la clase que están contraindicados	Comentarios Clínicos
Antagonistas de Adrenoreceptores Alfa-1	Alfuzosina HCL	Potencial de hipotensión
Anti-angina	Ranolazina	Potencial de reacciones graves y / o potencialmente mortales.
Antiarrítmico	Dronedarona	Potencial de reacciones graves y / o potencialmente mortales, tales como arritmias cardíacas.
Anticonvulsivantes	Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital	Las exposiciones de ombitasvir, paritaprevir, ritonavir and dasabuvir pueden disminuir y provocar una posible pérdida de la actividad terapéutica de VIEKIRA PAK.
Anti-gota	Colchicina	Posibilidad de reacciones graves y / o potencialmente mortales en pacientes con insuficiencia renal y / o hepática.
Agentes Antihiperlipidémicos	Gemfibrozilo	El incremento en 10 veces de los niveles de dasabuvir, lo que puede incrementar el riesgo de un QT prolongado.
Antimicobacterianos	Rifampicina	Los niveles de ombitasvir, paritaprevir, ritonavir y dasabuvir pueden disminuir llevando a una pérdida potencial de actividad terapéutica de VIEKIRA PAK
Antipsicótico	Lurasidona	Potencial de reacciones graves y / o potencialmente mortales.
	Pimozida	Potencial de reacciones graves y / o potencialmente mortales, tales como arritmias cardíacas
Derivados Ergóticos	Ergotamina, dihidroergotamina,	La toxicidad ergótica aguda caracterizada por vaso espasmo e isquemia tisular se ha

Clase de Medicamento	de	Medicamento(s) dentro de la clase que están contraindicados	Comentarios Clínicos
		ergonovina, metilergonovina	asociado con la coadministración de ritonavir y ergonovina, ergotamina, dihidroergotamina o metilergonovina
Productos que contienen estradiol	que etinil	Medicamentos que contienen etinil estradiol tales como anticonceptivos orales combinados	Potencial elevación de la ALT [ <i>ver advertencias y precauciones (5.1)</i> ]
Agente de motilidad GI		Cisaprida	Potencial para reacciones graves o que amenazan la vida tales como arritmias cardíacas.
Productos Herbales		Hierba de san Juan ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Los niveles de ombitasvir, paritaprevir, ritonavir y dasabuvir pueden disminuir llevando a una pérdida potencial de actividad terapéutica de VIEKIRA PAK
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa		Atorvastatina, Lovastatina, Simvastatina	Potencial miopatía incluyendo rhabdomiolisis.
Inmunosupresores		Everolimus Sirolimus Tacrolimus	Aumento del potencial de eventos adversos graves o que amenacen la vida asociados a inmunosupresores
Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa		Efavirenz	La coadministración de regímenes a base de efavirenz con paritaprevir, ritonavir más dasabuvir fue mal tolerado y resultó en elevación de las enzimas hepáticas.
Inhibidores de la Fosfodiesterasa-5 (PDE5)		Sildenafil cuando se dosifica como Revatio para el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar (HAP)	Hay un alto potencial de eventos adversos asociados al sildenafil tales como alteración visual, hipotensión, priapismo y síncope.
Sedativos / Hipnóticos		Triazolam, midazolam por vía oral	El triazolam y midazolam oral son metabolizados en gran parte por CYP3A4. La coadministración de triazolam y midazolam oral con VIEKIRA PAK puede causar grandes aumentos en la concentración de estas benzodiazepinas. Existe un potencial de eventos serios y/o amenaza de la vida tales como sedación incrementada o depresión respiratoria

### Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencia: riesgo de reactivación del virus de la hepatitis b en pacientes coinfectados con vhc y vhb.

Antes de iniciar el tratamiento con VIEKIRA PAK, realizar pruebas a todos los pacientes para identificar la infección por el virus de la hepatitis B (VHB) actual o previa. La reactivación del VHB se ha reportado en pacientes coinfectados con VHC/VHB que estaban recibiendo o habían completado el tratamiento con agentes antivirales de acción directa contra el VHC y no estaban recibiendo terapia antiviral para el VHB. Algunos casos han resultado en hepatitis fulminante, disfunción hepática y muerte. Monitorizar a los pacientes coinfectados con VHC/VHB para exacerbación de la hepatitis o reactivación del VHB durante el tratamiento del VHC y seguimiento post-tratamiento. Iniciar el manejo apropiado del paciente para la infección por VHB según esté clínicamente indicado.

Riesgo de reactivación del virus de la Hepatitis B en pacientes coinfectados con VHC y VHB.

La reactivación del virus de la Hepatitis B (VHB) se ha reportado en pacientes coinfectados con VHC/VHB que estaban recibiendo o habían completado el tratamiento con agentes antivirales de acción directa contra el VHC y no estaban recibiendo terapia antiviral para el VHB. Algunos casos han resultado en hepatitis fulminante, disfunción hepática y muerte. Se han reportado casos en pacientes que eran HBsAg positivo y también en pacientes con evidencia serológica de infección por VHB resuelta (es decir, HBSAg negativo y anti-HBC positivo). La reactivación del VHB también se ha reportado en pacientes recibiendo ciertos agentes inmunosupresores o quimioterapéuticos; el riesgo de reactivación del VHB asociada con el tratamiento con agentes antivirales de acción directa contra el VHC puede estar incrementado en estos pacientes.

La reactivación del HBV se caracteriza por un aumento abrupto de la replicación del VHB que se manifiesta como un rápido aumento del nivel de ADN de VHB en el suero. En los pacientes con infección por VHB resuelta puede ocurrir la reaparición del HBsAg. La reactivación de la replicación del VHB puede estar acompañada de hepatitis, es decir, incrementos en los niveles de aminotransferasa y, en casos graves, incrementos en los niveles de bilirrubina, disfunción hepática y muerte.

Realizar pruebas a todos los pacientes para identificar la infección por VHB actual o previa, midiendo el HBsAg y anti-HBc antes de iniciar el tratamiento para el VHC con VIEKIRA PAK. En pacientes con evidencia serológica de infección por VHB, monitorizar para signos clínicos y de laboratorio de hepatitis flare o reactivación del VHB durante el tratamiento del VHC con VIEKIRA PAK y durante el seguimiento post-tratamiento. Iniciar el manejo apropiado del paciente para la infección por VHB según esté clínicamente indicado .

## Riesgo de Descompensación Hepática e Insuficiencia Hepática en Pacientes con Cirrosis

Descompensación hepática e insuficiencia hepática, incluyendo el trasplante de hígado o muertes, han sido reportados post-comercialización en pacientes tratados con VIEKIRA PAK. La mayoría de los pacientes con estos resultados graves tenían evidencia de cirrosis avanzada antes de iniciar el tratamiento con VIEKIRA PAK. Los casos notificados generalmente ocurrieron dentro de una a cuatro semanas desde el inicio del tratamiento y se caracterizaron por el incremento agudo de los niveles de bilirrubina directa en suero, sin elevaciones de ALT, en asociación con signos clínicos y síntomas de descompensación hepática. Debido a que estos eventos son reportados 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 a los fármacos.

VIEKIRA PAK está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave (Child-Pugh B y C).

Para los pacientes con cirrosis:

- Monitorizar los signos clínicos y síntomas de descompensación hepática (como ascitis, encefalopatía hepática, hemorragia por varices).
- Realizar pruebas de laboratorio hepáticas, incluyendo los niveles de bilirrubina directa, al inicio del tratamiento y durante las primeras 4 semanas del mismo y como se indique clínicamente a partir de entonces..
- Descontinúe VIEKIRA PAK en pacientes que desarrollan evidencia de descompensación hepática.

## Incremento del riesgo de elevación de la ALT

Durante los estudios clínicos con VIEKIRA PAK con o sin ribavirina, ocurrieron elevaciones de la ALT hasta más de cinco veces el límite superior normal (LSN) en aproximadamente 1% de todos los pacientes [ver reacciones adversas (6.1)]. Las elevaciones de la ALT fueron típicamente asintomáticas, ocurrieron durante las primeras cuatro semanas de tratamiento y disminuyeron dentro de dos a ocho semanas del inicio con dosis continuas de VIEKIRA PAK con o sin ribavirina.

Estas elevaciones de la ALT fueron significativamente más frecuentes en mujeres que estaban usando medicamentos que contenían etinilestradiol tales como anticonceptivos orales combinados, parches anticonceptivos o anillos vaginales anticonceptivos. Los medicamentos que contengan etinilestradiol deben ser discontinuados antes de iniciar la terapia con VIEKIRA PAK.

Se recomiendan métodos anticonceptivos alternos (p.ej. Anticoncepción con solo progestina o métodos no hormonales) durante la terapia con VIEKIRA PAK. Los

medicamentos que contengan etinilestradiol pueden reiniciarse aproximadamente dos semanas después de finalizar el tratamiento con VIEKIRA PAK.

Las mujeres que usaban estrógenos aparte de etinilestradiol, tales como estradiol y estrógenos conjugados usados en la terapia de reemplazo hormonal tuvieron una tasa de elevación de la ALT similar a aquellas que no recibieron ningún estrógeno; sin embargo, debido al número limitado de pacientes utilizando estos otros estrógenos se recomienda tener precaución con la coadministración de VIEKIRA PAK.

Se deben realizar pruebas hepáticas de laboratorio durante las primeras cuatro semanas tras iniciar el tratamiento y de allí en adelante como se indique clínicamente. Si la ALT se encuentra elevada por encima de los niveles de la línea base, se debe repetir y monitorizar cuidadosamente:

- Se debe instruir a los pacientes para que consulten con su médico inmediatamente si tienen ataques de fatiga, debilidad, pérdida de apetito, náuseas, vómito, ictericia o heces decoloradas.
- Considerar discontinuar VIEKIRA PAK si continuamente los niveles de la ALT permanecen mayores de 10 veces el límite superior normal (LSN)
- Descontinuar VIEKIRA PAK si la elevación de la ALT está acompañada de signos o síntomas de inflamación hepática o incremento de bilirrubina directa, fosfatasa alcalina o INR.

Riesgo asociado al tratamiento en combinación con Ribavirina

Si se administra VIEKIRA PAK con ribavirina, las advertencias y precauciones para ribavirina, en particular la advertencia de evitar el embarazo aplica a este régimen de combinación. Remitirse a la información para prescribir de ribavirina para una lista completa de advertencias y precauciones para la ribavirina.

Riesgo de presentar interacción con el uso concomitante de los antagonistas de la vitamina K con posibles cambios en el INR.

Monitorear el INR de manera periódica, durante el tratamiento de la hepatitis C crónica con antivirales de acción directa en pacientes que también reciben antagonistas de la vitamina K, debido a los posibles cambios en la función hepática durante el tratamiento.

Riesgo de Reacciones Adversas o Efecto Terapéutico Reducido Debido a Interacciones Medicamentosas.

El uso concomitante de VIEKIRA PAK y algunos otros medicamentos pueden resultar en interacciones medicamentosas conocidas o potencialmente importantes, algunas de las cuales pueden llevar a:

- Pérdida del efecto terapéutico de VIEKIRA PAK y posible desarrollo de resistencia.
- Posibles reacciones adversas clínicamente importantes por mayor exposición a medicamentos concomitantes o componentes de VIEKIRA PAK. Ver la tabla 5 para los pasos para prevenir o manejar estas interacciones medicamentosas conocidas o posibles, incluyendo recomendaciones de dosificación [ver interacciones medicamentosas (7)]. Considerar el potencial de interacción medicamentosa antes y durante la terapia con VIEKIRA PAK; revisar los medicamentos concomitantes durante la terapia con VIEKIRA PAK y monitorizar las reacciones adversas asociadas con los medicamentos concomitantes.

Riesgo de Resistencia al medicamento Inhibidor de la Proteasa del VIH-1 en Pacientes Coinfectados con VHC/VIH-1

El componente de ritonavir del VIEKIRA PAK es también un inhibidor de la proteasa del VIH-1 y puede optar por sustituciones asociadas a resistencia del inhibidor de la proteasa del VIH-1.

Cualquier paciente coinfectado con VHC/VIH-1 tratados con VIEKIRA PAK también debería estar bajo un régimen de tratamiento de supresión anti retroviral para reducir el riesgo de resistencia al medicamento inhibidor de la proteasa del VIH-1.

#### Uso con Tacrolimus

La administración concomitante de Viekira Pak con tacrolimus sistémico incrementa las concentraciones de tacrolimus mediante inhibición de CYP3A (ver Propiedades Farmacológicas). Se han observado eventos serios y/o amenazantes para la vida con la administración concomitante de Viekira Pak con tacrolimus sistémico.

Evite el uso concomitante de tacrolimus con Viekira Pak a menos que los beneficios superen los riesgos. Si tacrolimus y Viekira Pak se utilizan en forma concomitante, no se deberá administrar tacrolimus en el día en que se inicie el tratamiento con Viekira Pak. Comenzando en el día posterior del inicio del tratamiento con Viekira Pak, reinicie la administración de tacrolimus en una dosis reducida con base en las concentraciones de tacrolimus en la sangre total. La dosis recomendada de tacrolimus es de 0.5 mg cada 7 días (ver Interacciones Medicamentosas).

Las concentraciones de tacrolimus en la sangre total deberán ser monitoreadas al iniciar, y a lo largo de, la administración concomitante con Viekira Pak y la dosis y/o la frecuencia de administración deberán ajustarse según sea necesario. Se deberá monitorear a los pacientes con frecuencia para detectar cualquier cambio.

de la función renal o cualquier evento adverso asociado con tacrolimus. Para más instrucciones sobre la posología y la administración de tacrolimus consulte la información para prescripción correspondiente

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

- **Dosificación y administración.**
- **Modificación de contraindicaciones.**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Inserto versión USPI Marzo 2017**
- **Información para prescribir versión USPI Marzo 2017**

**Nueva dosificación y administración:**

**Controles antes de iniciar el tratamiento**

- **Realizar pruebas a todos los pacientes para evidencia de infección por VHB actual o previa, midiendo el antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) y el anticuerpo núcleo de la hepatitis B (anti-HBc) antes de iniciar el tratamiento para el VHC con Viekira Pak.**
- **Antes de iniciar el tratamiento con Viekira Pak, evaluar las evidencias clínicas y pruebas de laboratorio para descompensación hepática.**

**Dosis recomendada en adultos**

**VIEKIRA PAK son tabletas de ombitasvir, paritaprevir y ritonavir en combinación y a dosis fijas, coempacadas con tabletas de dasabuvir.**

**La dosis oral recomendada de Viekira Pak es de dos tabletas de ombitasvir, paritaprevir, ritonavir una vez al día (en la mañana) y una tableta de dasabuvir dos veces al día (mañana y noche). Tomar VIEKIRA PAK con una comida sin importar el contenido calórico o de grasa.**

**VIEKIRA PAK se usa en combinación con ribavirina (RBV) en algunas poblaciones de pacientes (ver tabla 1). Cuando se administra con VIEKIRA PAK, la dosis de RBV recomendada se basa en el peso; 1000 mg/día para sujetos con <75 kg y 1200mg/día para aquellos con  $\geq 75$  kg, dividido y administrado dos veces al día con comida. Para modificaciones de las dosis de ribavirina, remitirse a la información para prescribir de ribavirina. Para pacientes con co-infección de VHC/VIH-1, seguir las recomendaciones de dosificación en la tabla 1. Para recomendaciones de dosificación para medicamentos antivirales concomitantes para VIH-1, remitirse a**

Interacciones medicamentosas (7). La tabla 1 muestra los regímenes de tratamiento de Viekira Pak y la duración basados en la población de pacientes.

**Tabla 1. Régimen de tratamiento y duración por población de pacientes (sin tratamiento previo o tratamiento previo con Interferón)**

Población de Pacientes	Tratamiento*	Duración
Genotipo 1a, sin cirrosis	VIEKIRA PAK + ribavirina	12 semanas
2. Genotipo 1a con cirrosis compensada (Child-Pugh A)	VIEKIRA PAK + ribavirina	24 semanas **
Genotipo 1b con o sin cirrosis compensada (Child-Pugh A)	VIEKIRA PAK	12 semanas  Se podrá considerar 8 semanas en los pacientes infectados por el genotipo 1b sin exposición previa a tratamiento y sin fibrosis avanzada o cirrosis (ver <i>Estudios Clínicos</i> , estudio GARNET)
*Nota: seguir las recomendaciones de dosificación del genotipo 1a en pacientes con un subtipo del genotipo 1 desconocido o con infección combinada del genotipo 1.		
** Se puede considerar administrar VIEKIRA PAK con ribavirina por 12 semanas para algunos pacientes basado en la historia del tratamiento previo.		

### Uso en Receptores de Trasplante hepático

En receptores de trasplante hepático con función hepática normal y fibrosis leve (clasificación de 2 o menos en la escala de fibrosis Metavir), la duración recomendada de Viekira Pak con ribavirina es de 24 semanas, independientemente del subtipo del genotipo 1 del VHC. Cuando se administra Viekira Pak con inhibidores de la calcineurina en receptores de trasplante hepático, se requiere ajuste de la dosificación de los inhibidores de la calcineurina.

### Disfunción Hepática

Viekira Pak está contraindicado en pacientes con disfunción hepática moderada a severa (Child-Pugh B y C)

### Nuevas contraindicaciones:

- Viekira PAK está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave (Child-Pugh B y C), debido al riesgo de toxicidad potencial.
- Si Viekira Pak se administra con ribavirina, las contraindicaciones para ribavirina también aplican para este régimen de combinación. Remitirse a la información para prescribir de ribavirina para una lista de contraindicaciones para ribavirina.
- Viekira Pak está contraindicado:
  - Con medicamentos que sean altamente dependientes de CYP3A para la depuración y para los cuales las concentraciones elevadas en plasma estén asociadas con eventos serios y/o que amenacen la vida.
  - Con medicamentos que sean fuertes inductores de CYP3A y CYP2C8 y que puedan llevar a una eficacia reducida de Viekira Pak.
  - Con medicamentos que sean inhibidores de CYP2C8 y que puedan incrementar las concentraciones plasmáticas de dasabuvir y el riesgo de prolongación del QT.

En pacientes con hipersensibilidad conocida a ritonavir (p.ej. Necrólisis epidérmica tóxica (NET) o síndrome de Stevens-Johnson)

La tabla 2 lista los medicamentos que están contraindicados con Viekira Pak.

Tabla 2. Medicamentos que están contraindicados con Viekira Pak

Clase de Medicamento	Medicamento(s) dentro de la clase que están contraindicados	Comentarios Clínicos
Antagonistas de Adrenoreceptores Alfa-1	Alfuzosina HCL	Potencial de hipotensión
Anti-angina	Ranolazina	Potencial de reacciones graves y / o potencialmente mortales.
Antiarrítmico	Dronedarona	Potencial de reacciones graves y / o potencialmente mortales, tales como arritmias cardíacas.
Anticonvulsivantes	Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital	Las exposiciones de ombitasvir, paritaprevir, ritonavir and dasabuvir pueden disminuir y provocar una posible pérdida de la actividad terapéutica de VIEKIRA PAK.
Anti-gota	Colchicina	Posibilidad de reacciones graves y / o potencialmente mortales en pacientes con insuficiencia renal y / o hepática.
Agentes Antihiperlipidémicos	Gemfibrozilo	El incremento en 10 veces de los niveles de dasabuvir, lo que puede

Clase de Medicamento	Medicamento(s) dentro de la clase que están contraindicados	Comentarios Clínicos
		incrementar el riesgo de un QT prolongado.
Antimicobacterianos	Rifampicina	Los niveles de ombitasvir, paritaprevir, ritonavir y dasabuvir pueden disminuir llevando a una pérdida potencial de actividad terapéutica de VIEKIRA PAK
Antipsicótico	Lurasidona Pimozida	Potencial de reacciones graves y / o potencialmente mortales.  Potencial de reacciones graves y / o potencialmente mortales, tales como arritmias cardíacas
Derivados Ergóticos	Ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina, metilergonovina	La toxicidad ergótica aguda caracterizada por vaso espasmo e isquemia tisular se ha asociado con la coadministración de ritonavir y ergonovina, ergotamina, dihidroergotamina o metilergonovina
Productos que contienen etinil estradiol	Medicamentos que contienen etinil estradiol tales como anticonceptivos orales combinados	Potencial elevación de la ALT [ver advertencias y precauciones (5.1)]
Agente de motilidad GI	Cisaprida	Potencial para reacciones graves o que amenazan la vida tales como arritmias cardíacas.
Productos Herbales	Hierba de san Juan ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Los niveles de ombitasvir, paritaprevir, ritonavir y dasabuvir pueden disminuir llevando a una pérdida potencial de actividad terapéutica de VIEKIRA PAK
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa	Atorvastatina, Lovastatina, Simvastatina	Potencial miopatía incluyendo rabdomiolisis.
Inmunosupresores	Everolimus Sirolimus Tacrolimus	Aumento del potencial de eventos adversos graves o que amenacen la vida asociados a inmunosupresores
Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa	Efavirenz	La coadministración de regímenes a base de efavirenz con paritaprevir, ritonavir más dasabuvir fue mal tolerado y resultó en elevación de las enzimas hepáticas.
Inhibidores de la Fosfodiesterasa-5 (PDE5)	Sildenafil cuando se dosifica como Revatio para el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar (HAP)	Hay un alto potencial de eventos adversos asociados al sildenafil tales como alteración visual, hipotensión, priapismo y síncope.
Sedativos / Hipnóticos	Triazolam, midazolam por vía oral	El triazolam y midazolam oral son metabolizados en gran parte por

Clase de Medicamento	Medicamento(s) dentro de la clase que están contraindicados	Comentarios Clínicos
		CYP3A4. La coadministración de triazolam y midazolam oral con VIEKIRA PAK puede causar grandes aumentos en la concentración de estas benzodiazepinas. Existe un potencial de eventos serios y/o amenaza de la vida tales como sedación incrementada o depresión respiratoria

**Nuevas precauciones y advertencias:**

**Advertencia:** riesgo de reactivación del virus de la hepatitis b en pacientes coinfectados con vhc y vhb.

Antes de iniciar el tratamiento con Viekira Pak, realizar pruebas a todos los pacientes para identificar la infección por el virus de la hepatitis B (VHB) actual o previa. La reactivación del VHB se ha reportado en pacientes coinfectados con VHC/VHB que estaban recibiendo o habían completado el tratamiento con agentes antivirales de acción directa contra el VHC y no estaban recibiendo terapia antiviral para el VHB. Algunos casos han resultado en hepatitis fulminante, disfunción hepática y muerte. Monitorizar a los pacientes coinfectados con VHC/VHB para exacerbación de la hepatitis o reactivación del VHB durante el tratamiento del VHC y seguimiento post-tratamiento. Iniciar el manejo apropiado del paciente para la infección por VHB según esté clínicamente indicado.

**Riesgo de reactivación del virus de la Hepatitis B en pacientes coinfectados con VHC y VHB.**

La reactivación del virus de la Hepatitis B (VHB) se ha reportado en pacientes coinfectados con VHC/VHB que estaban recibiendo o habían completado el tratamiento con agentes antivirales de acción directa contra el VHC y no estaban recibiendo terapia antiviral para el VHB. Algunos casos han resultado en hepatitis fulminante, disfunción hepática y muerte. Se han reportado casos en pacientes que eran HBsAg positivo y también en pacientes con evidencia serológica de infección por VHB resuelta (es decir, HBSAg negativo y anti-HBC positivo). La reactivación del VHB también se ha reportado en pacientes recibiendo ciertos agentes inmunosupresores o quimioterapéuticos; el riesgo de reactivación del VHB asociada con el **tratamiento con agentes antivirales de acción directa contra el VHC puede estar incrementado en estos pacientes.**

La reactivación del HBV se caracteriza por un aumento abrupto de la replicación del VHB que se manifiesta como un rápido aumento del nivel de ADN de VHB en el suero. En los pacientes con infección por VHB resuelta puede ocurrir la reaparición del HBsAg. La reactivación de la replicación del VHB puede estar acompañada de hepatitis, es decir, incrementos en los niveles de aminotransferasa y, en casos graves, incrementos en los niveles de bilirrubina, disfunción hepática y muerte.

Realizar pruebas a todos los pacientes para identificar la infección por VHB actual o previa, midiendo el HBsAg y anti-HBc antes de iniciar el tratamiento para el VHC con Viekira Pak. En pacientes con evidencia serológica de infección por VHB, monitorizar para signos clínicos y de laboratorio de hepatitis flare o reactivación del VHB durante el tratamiento del VHC con Viekira Pak y durante el seguimiento post-tratamiento. Iniciar el manejo apropiado del paciente para la infección por VHB según esté clínicamente indicado .

#### Riesgo de Descompensación Hepática e Insuficiencia Hepática en Pacientes con Cirrosis

Descompensación hepática e insuficiencia hepática, incluyendo el trasplante de hígado o muertes, han sido reportados post-comercialización en pacientes tratados con Viekira Pak. La mayoría de los pacientes con estos resultados graves tenían evidencia de cirrosis avanzada antes de iniciar el tratamiento con Viekira Pak. Los casos notificados generalmente ocurrieron dentro de una a cuatro semanas desde el inicio del tratamiento y se caracterizaron por el incremento agudo de los niveles de bilirrubina directa en suero, sin elevaciones de ALT, en asociación con signos clínicos y síntomas de descompensación hepática. Debido a que estos eventos son reportados 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 a los fármacos.

Viekira Pak está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave (Child-Pugh B y C).

Para los pacientes con cirrosis:

- Monitorizar los signos clínicos y síntomas de descompensación hepática (como ascitis, encefalopatía hepática, hemorragia por varices).
- Realizar pruebas de laboratorio hepáticas, incluyendo los niveles de bilirrubina directa, al inicio del tratamiento y durante las primeras 4 semanas del mismo y como se indique clínicamente a partir de entonces..

- **Descontinúe Viekira Pak en pacientes que desarrollan evidencia de descompensación hepática.**

#### **Incremento del riesgo de elevación de la ALT**

**Durante los estudios clínicos con Viekira Pak con o sin ribavirina, ocurrieron elevaciones de la ALT hasta más de cinco veces el límite superior normal (LSN) en aproximadamente 1% de todos los pacientes [ver reacciones adversas (6.1)]. Las elevaciones de la ALT fueron típicamente asintomáticas, ocurrieron durante las primeras cuatro semanas de tratamiento y disminuyeron dentro de dos a ocho semanas del inicio con dosis continuas de Viekira Pak con o sin ribavirina.**

**Estas elevaciones de la ALT fueron significativamente más frecuentes en mujeres que estaban usando medicamentos que contenían etinilestradiol tales como anticonceptivos orales combinados, parches anticonceptivos o anillos vaginales anticonceptivos. Los medicamentos que contengan etinilestradiol deben ser descontinuados antes de iniciar la terapia con Viekira Pak.**

**Se recomiendan métodos anticonceptivos alternos (p.ej. Anticoncepción con solo progestina o métodos no hormonales) durante la terapia con Viekira Pak. Los medicamentos que contengan etinilestradiol pueden reiniciarse aproximadamente dos semanas después de finalizar el tratamiento con Viekira Pak.**

**Las mujeres que usaban estrógenos aparte de etinilestradiol, tales como estradiol y estrógenos conjugados usados en la terapia de reemplazo hormonal tuvieron una tasa de elevación de la ALT similar a aquellas que no recibieron ningún estrógeno; sin embargo, debido al número limitado de pacientes utilizando estos otros estrógenos se recomienda tener precaución con la coadministración de Viekira Pak.**

**Se deben realizar pruebas hepáticas de laboratorio durante las primeras cuatro semanas tras iniciar el tratamiento y de allí en adelante como se indique clínicamente. Si la ALT se encuentra elevada por encima de los niveles de la línea base, se debe repetir y monitorizar cuidadosamente:**

- **Se debe instruir a los pacientes para que consulten con su médico inmediatamente si tienen ataques de fatiga, debilidad, pérdida de apetito, náuseas, vómito, ictericia o heces decoloradas.**
- **Considerar descontinuar Viekira Pak si continuamente los niveles de la ALT permanecen mayores de 10 veces el límite superior normal (LSN)**

- **Descontinuar Viekira Pak si la elevación de la ALT está acompañada de signos o síntomas de inflamación hepática o incremento de bilirrubina directa, fosfatasa alcalina o INR.**

#### **Riesgo asociado al tratamiento en combinación con Ribavirina**

**Si se administra Viekira Pak con ribavirina, las advertencias y precauciones para ribavirina, en particular la advertencia de evitar el embarazo aplica a este régimen de combinación. Remitirse a la información para prescribir de ribavirina para una lista completa de advertencias y precauciones para la ribavirina.**

**Riesgo de presentar interacción con el uso concomitante de los antagonistas de la vitamina K con posibles cambios en el INR.**

**Monitorear el INR de manera periódica, durante el tratamiento de la hepatitis C crónica con antivirales de acción directa en pacientes que también reciben antagonistas de la vitamina K, debido a los posibles cambios en la función hepática durante el tratamiento.**

#### **Riesgo de Reacciones Adversas o Efecto Terapéutico Reducido Debido a Interacciones Medicamentosas.**

**El uso concomitante de Viekira Pak y algunos otros medicamentos pueden resultar en interacciones medicamentosas conocidas o potencialmente importantes, algunas de las cuales pueden llevar a:**

- **Pérdida del efecto terapéutico de Viekira Pak y posible desarrollo de resistencia.**
  - **Posibles reacciones adversas clínicamente importantes por mayor exposición a medicamentos concomitantes o componentes de Viekira Pak.**
- Ver la tabla 5 para los pasos para prevenir o manejar estas interacciones medicamentosas conocidas o posibles, incluyendo recomendaciones de dosificación [ver interacciones medicamentosas (7)]. Considerar el potencial de interacción medicamentosa antes y durante la terapia con Viekira Pak; revisar los medicamentos concomitantes durante la terapia con Viekira Pak y monitorizar las reacciones adversas asociadas con los medicamentos concomitantes.**

#### **Riesgo de Resistencia al medicamento Inhibidor de la Proteasa del VIH-1 en Pacientes Coinfectados con VHC/VIH-1**

**El componente de ritonavir del Viekira Pak es también un inhibidor de la proteasa del VIH-1 y puede optar por sustituciones asociadas a resistencia del inhibidor de la proteasa del VIH-1.**

Cualquier paciente coinfectado con VHC/VIH-1 tratados con Viekira Pak también debería estar bajo un régimen de tratamiento de supresión anti retroviral para reducir el riesgo de resistencia al medicamento inhibidor de la proteasa del VIH-1.

### Uso con Tacrolimus

La administración concomitante de Viekira Pak con tacrolimus sistémico incrementa las concentraciones de tacrolimus mediante inhibición de CYP3A. Se han observado eventos serios y/o amenazantes para la vida con la administración concomitante de Viekira Pak con tacrolimus sistémico.

Evite el uso concomitante de tacrolimus con Viekira Pak a menos que los beneficios superen los riesgos. Si tacrolimus y Viekira Pak se utilizan en forma concomitante, no se deberá administrar tacrolimus en el día en que se inicie el tratamiento con Viekira Pak. Comenzando en el día posterior del inicio del tratamiento con Viekira Pak, reinicie la administración de tacrolimus en una dosis reducida con base en las concentraciones de tacrolimus en la sangre total. La dosis recomendada de tacrolimus es de 0.5 mg cada 7 días.

Las concentraciones de tacrolimus en la sangre total deberán ser monitoreadas al iniciar, y a lo largo de, la administración concomitante con Viekira Pak y la dosis y/o la frecuencia de administración deberán ajustarse según sea necesario. Se deberá monitorear a los pacientes con frecuencia para detectar cualquier cambio de la función renal o cualquier evento adverso asociado con tacrolimus. Para más instrucciones sobre la posología y la administración de tacrolimus consulte la información para prescripción correspondiente

### 3.1.12. INCLUSIÓN / EXCLUSIÓN DE MEDICAMENTOS VITALES

#### 3.1.12.1. NORMOSANG® 25mg/mL (Hemina Humana)

Radicado : 17077684

Interesado : Recordati Rare Diseases Colombia S.A.S

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora incluir el producto de la referencia en el Listado de vitales No disponibles, debido a que no se dispone de registro sanitario vigente en el mercado. Este medicamento esta indicado para el tratamiento de ataques agudos de porfiria hepática (porfiria aguda intermitente, porfiria variegata, coproporfiria hereditaria).

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora (SEM) ha revisado la solicitud de la inclusión al listado de la hemina humana teniendo en cuenta:

**1. La Normatividad relacionada con la conformación del listado.**

**1.1 El Decreto 481/2004 en su artículo 2 define el Medicamento vital no disponible: Es un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes y que por condiciones de baja rentabilidad en su comercialización, no se encuentra disponible en el país o las cantidades no son suficientes**

**1.2 En el artículo 3 establece la competencia para la determinación de medicamento vital no disponible. La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, con base en los criterios definidos en el presente decreto y en la información disponible en el Invima, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas.**

**1.3 El Artículo 4º estipula los Criterios para determinar que un medicamento es vital no disponible. Para determinar la condición de un medicamento vital no disponible, este deberá ajustarse a la definición de que trata el artículo 2º del presente decreto y cumplir con los siguientes criterios: a) Que no se encuentre en fase de investigación clínica; b) Que no se encuentre comercializado en el país o habiéndose comercializado las cantidades no sean suficientes para atender las necesidades; c) Que no cuente con sustitutos en el mercado**

**2 El requisito para la inclusión en Normas farmacológicas es haber aprobado la evaluación farmacológica**

**3 El Proceso de la evaluación farmacológica se refiere a la evaluación que realiza la SEMPB de la eficacia y seguridad del medicamento (estudios preclínicos y clínicos), teniendo en cuenta las siguientes características del producto:**

- Eficacia
- Seguridad
- Dosificación
- Indicaciones
- Contraindicaciones, interacciones, y advertencias
- Relación beneficio-riesgo
- Toxicidad
- Farmacocinética
- Condiciones de comercialización
- Restricciones especiales

En el caso del medicamento hemina humana:

- Cuenta con la evaluación farmacológica aprobada. (Acta 22 de 2016 Numeral 3.1.3.16:)
  - Actualmente el medicamento se encuentre incluido en la norma farmacológica 17.5.0.0.N10
  - No se ha demostrado que la Hemina humana tenga sustitutos en el mercado
3. Existe riesgo de desabastecimiento de la hemina humana que afectaría a una población vulnerable: pacientes que requieren manejo de ataques agudos de porfiria hepática (porfiria aguda intermitente, porfiria variegata, coproporfiria hereditaria)

Por lo anterior, la Sala considera que se incluye en forma temporal el medicamento hemina humana Solución Inyectable 25mg/mL en el Listado de Medicamentos Vitales No disponibles para ser usada en las indicaciones aprobadas por la sala especializada de la comisión revisora: tratamiento de ataques agudos de porfiria hepática (porfiria aguda intermitente, porfiria variegata, coproporfiria hereditaria).

### 3.1.13. UNIFICACIONES

#### 3.1.13.1 TOBRAMICINA

**CONCEPTO:** La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo concentraciones y formas farmacéuticas descritas a continuación:

**Principio activo:** Tobramicina

**Concentración:**

Solución para nebulización Cada 1 ml contiene Tobramicina 60 mg  
Solución para nebulización Cada 4 ml contiene Tobramicina 300 mg  
Polvo Liofilizado Cada 5ml contiene Tobramicina 300 mg  
Polvo para inhalación en cápsulas duras Cada cápsula dura contiene 28 mg de Tobramicina  
Forma farmacéutica:  
Solución para nebulización  
Polvo Liofilizado  
Polvo para inhalación en cápsulas duras

### Indicaciones

Está indicado para el tratamiento de las infecciones pulmonares por *Pseudomona aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística (FQ) de 6 años en adelante.

### Contraindicaciones

Está contraindicada en todos los pacientes con hipersensibilidad a la Tobramicina, a cualquier otro aminoglucósido o a cualquiera de los excipientes.

### Advertencias y Precauciones

- Se han notificado casos de ototoxicidad, manifestada como toxicidad auditiva (pérdida de la capacidad auditiva) y toxicidad vestibular, con aminoglucósidos parenterales. La toxicidad auditiva puede manifestarse por vértigo, ataxia, mareos o acúfenos. En estos pacientes se debe pensar en realizar una evaluación audiológica y vigilar las concentraciones séricas de tobramicina. En casos de ototoxicidad se debe interrumpir temporalmente la administración de Tobramicina Inhalada.
- El medicamento debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal conocida o sospechada, y deben controlarse las concentraciones séricas de tobramicina, p. ej. se deben realizar controles de los niveles séricos tras dos o tres administraciones para así ajustar la dosis si fuese necesario, y también en intervalos de tres o cuatro días durante el tratamiento. En el caso de cambios en la función renal, se deben realizar controles de los niveles séricos con más frecuencia y la dosis o los intervalos entre dosis deben ajustarse. Se deben determinar las concentraciones de úrea y creatinina al inicio y cada 6 ciclos completos.
- Los pacientes que estén recibiendo un tratamiento parenteral concomitante con aminoglucósidos deben ser cuidadosamente controlados debido al riesgo de toxicidad acumulativa.

- La administración por vía inhalatoria de medicamentos puede ser causa de broncoespasmo, hecho que se ha descrito con la tobramicina inhalada. La primera dosis de Tobramicina vía inhalada debe administrarse bajo supervisión, después de utilizar un broncodilatador si éste forma parte del régimen actual del paciente. Se debe medir el FEV1 antes y después de la inhalación de Tobramicina.
- Si se sospecha de una reacción alérgica, debe interrumpirse su uso.
- Precaución si hay tos continua inducida por el tratamiento (Más frecuente en niños menores de 13 años).
- Precaución en los pacientes en los que se sospechen trastornos neuromusculares como miastenia grave o enfermedad de Parkinson.
- Precaución en los pacientes con hemoptisis clínicamente significativa: se debe pensar en evaluar los beneficios y los riesgos.
- Riesgo teórico de resistencia de *P. aeruginosa* a la tobramicina intravenosa.

### Interacciones

Debe evitarse el uso concurrente o secuencial de Tobramicina Inhalada con otros medicamentos con potencial nefrotóxico u ototóxico.

No se recomienda el uso concomitante de tobramicina inhalada con diuréticos (tales como ácido etacrínico, furosemida, urea o manitol intravenoso). Tales compuestos pueden incrementar la toxicidad de los aminoglucósidos alterando las concentraciones antibióticas en suero y tejido.

Otros medicamentos que se ha observado incrementan la toxicidad potencial de aminoglucósidos administrados parenteralmente, incluyen:

- Anfotericina B, cefalotina, ciclosporina, tacrolimus, polimixinas (riesgo de aumentar la nefrotoxicidad).
- Compuestos de platino (riesgo de aumentar la nefrotoxicidad y ototoxicidad).
- Anticolinesterasas, toxina botulínica (efectos neuromusculares).

### Otros:

En estudios clínicos, los pacientes que recibieron tobramicina inhalada de forma concomitante con dornasa alfa, mucolíticos,  $\beta$ -agonistas, corticosteroides inhalados y otros antibióticos con actividad antipseudomonas orales o parenterales, mostraron acontecimientos adversos similares a los pacientes del grupo control.

### Embarazo y Lactancia

#### Embarazo

No existen datos suficientes sobre el uso de tobramicina vía inhalatoria en mujeres embarazadas. Estudios en animales no indican que la tobramicina ejerza un efecto teratogénico. Sin embargo, los aminoglucósidos pueden causar daño fetal (p.ej. sordera congénita) cuando se alcanzan concentraciones sistémicas elevadas en mujeres embarazadas. La exposición sistémica tras la inhalación de Tobramicina es muy baja, sin embargo, no debe utilizarse durante el embarazo salvo que sea claramente necesario, es decir, cuando los beneficios para la madre superen los riesgos para el feto. Las pacientes que usen Tobramicina durante el embarazo, o se queden embarazadas mientras estén tomando Tobramicina, deben ser informadas del peligro potencial para el feto.

### Lactancia

La tobramicina se excreta en la leche materna tras la administración sistémica. Se desconoce la cantidad de tobramicina que se excreta en la leche materna después de su administración por inhalación, aunque se estima que será muy baja teniendo en cuenta la exposición sistémica baja. Dada la posible ototoxicidad y nefrotoxicidad en lactantes, se debe tomar la decisión entre terminar la lactancia o interrumpir el tratamiento con Tobramicina, teniendo en cuenta la importancia del tratamiento para la madre.

### Fertilidad

En estudios en animales no se observó efecto sobre la fertilidad en machos y hembras tras la administración subcutánea.

### Reacciones Adversas

**Polvo para inhalación en cápsulas duras - Resumen del perfil toxicológico:**  
Se ha evaluado la seguridad de Tobramicina Polvo para inhalación en cápsulas duras en 395 pacientes con fibrosis quística expuestos al menos a una dosis de Tobramicina Polvo para inhalación en cápsulas duras de 28 mg, lo que incluye a 273 que estuvieron expuestos durante tres ciclos (6 meses) de tratamiento. Cada ciclo se componía de 28 días de medicación (112 mg administrados dos veces al día) y 28 días sin medicación.

La población del análisis principal de la seguridad, aleatorizada en la proporción prevista de 3:2, se componía de 308 pacientes que recibieron Tobramicina Polvo para inhalación en cápsulas duras de 28 mg y de 209 pacientes tratados con solución de tobramicina para nebulización de 300 mg/5 ml en el estudio EAGER, un ensayo sin enmascaramiento en el que se comparó Tobramicina Polvo para inhalación en cápsulas duras de 28 mg

con tobramicina solución para nebulización de 300 mg/5 ml durante 3 ciclos de tratamiento. Tanto en el grupo de Tobramicina Polvo para inhalación en cápsulas duras de 28 mg como en el de tobramicina solución para nebulización de 300 mg/5 ml, la exposición media al medicamento fue de 28-29 días en cada ciclo. La población del análisis de la seguridad complementario se componía de otros 87 pacientes tratados con Tobramicina Polvo para inhalación en cápsulas duras y 49 tratados con el placebo en el estudio EVOLVE, un ensayo con doble enmascaramiento en el primer ciclo de tratamiento y en el que se administraba luego Tobramicina Polvo para inhalación en cápsulas duras a todos los pacientes durante 2 ciclos más.

Con estas exposiciones, Tobramicina Polvo para inhalación en cápsulas duras de 28 mg se toleró generalmente bien. En el estudio EAGER, la clase de reacciones adversas (RA) más frecuente fue la de trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino. Tanto en el grupo de Tobramicina Polvo para inhalación en cápsulas duras de 28 mg como en el de solución de tobramicina para nebulización de 300 mg/5 ml las RA más frecuentes (por término preferido) fueron la tos y el trastorno pulmonar.

Durante el ciclo comparativo con placebo del estudio EVOLVE, la incidencia total de reacciones adversas fue más baja en el grupo de Tobramicina Polvo para inhalación en cápsulas duras de 28 mg que en el del placebo, salvo en el caso del dolor faringolaríngeo, la disfonía y la disgeusia.

En el estudio EVOLVE, ningún paciente notificó acontecimientos adversos relacionados con hipoacusia. Durante las pruebas audiológicas programadas se determinó que dos pacientes presentaban reducciones significativas de la capacidad auditiva (definida como una disminución de 10-15 dB en al menos dos frecuencias consecutivas o de 20 dB o más en una sola frecuencia). En el estudio EAGER, aproximadamente el 2% del conjunto de los pacientes notificaron síntomas auditivos, como acúfenos. En un subgrupo de pacientes del estudio EAGER que fueron sometidos a pruebas audiológicas periódicas, el 25,6% (Tobramicina Polvo para inhalación en cápsulas duras de 28 mg) y el 15,6% (solución de tobramicina para nebulización de 300 mg/5 ml) mostraron descensos respecto a los valores iniciales en alguna de las visitas (el 80% de los pacientes del subgrupo tenían evaluaciones auditivas normales al inicio). Sin embargo, la mayoría de estas alteraciones eran transitorias y se resolvieron antes de que finalizara el estudio. Cuatro pacientes del grupo tratado con Tobramicina Polvo para inhalación en cápsulas duras de 28 mg mostraron importantes descensos de la audición que fueron transitorios en tres de ellos y persistentes en uno. Menos del 3% de los pacientes de cada grupo mostraron signos de

hipoacusia importante. Aplicando el criterio de una pérdida auditiva, en un oído cualquiera, de 10 dB en 3 frecuencias consecutivas, 15 dB en 2 frecuencias consecutivas o 20 dB en cualquier frecuencia, se consideró que presentaban ototoxicidad 3 pacientes del grupo de Tobramicina Polvo para inhalación en cápsulas duras de 28 mg y 2 pacientes del grupo de tobramicina para nebulización de 300 mg/5 ml (proporción equivalente a la de pacientes asignados aleatoriamente a cada grupo).

La tos es un síntoma frecuente de la fibrosis quística; se registró en el 42% de los pacientes al comienzo del estudio EAGER. Fue el acontecimiento adverso notificado con más frecuencia en ambos estudios clínicos. Es de destacar que las incidencias de broncoespasmo fueron similares entre los grupos de Tobramicina Polvo para inhalación en cápsulas duras de 28 mg, TOBI y el placebo. En el estudio EVOLVE, la tos fue más frecuente entre los pacientes que recibieron el placebo (26,5%) que entre los tratados con Tobramicina Polvo para inhalación en cápsulas duras de 28 mg (13%), mientras que en el estudio EAGER la proporción de pacientes que refirieron tos fue mayor en el grupo de Tobramicina Polvo para inhalación en cápsulas duras de 28 mg (48%) que en el de tobramicina para nebulización de 300 mg/5 ml (31%). Doce pacientes (4%) tratados con Tobramicina Polvo para inhalación en cápsulas duras de 28 mg abandonaron el estudio EAGER debido a episodios de tos, de los cuales cinco tuvieron tos como un acontecimiento adverso aislado, frente a dos pacientes (1%) en el grupo de solución de tobramicina para nebulización de 300 mg/5 ml. La tos asociada a Tobramicina Polvo para inhalación en cápsulas duras de 28 mg fue más frecuente durante la fase de medicación en cada uno de los tres ciclos terapéuticos.

## Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos

Las reacciones adversas del estudio EAGER (Tabla 1) se presentan por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia y luego por orden decreciente de gravedad. También se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); infrecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ); muy raras ( $< 1/10\ 000$ ), incluidas las comunicaciones aisladas.

**Tabla 1. Reacciones adversas observadas en al menos el 2% de los pacientes tratados con TOBI Podhaler del estudio EAGER (Tobramicina Polvo para**

inhalización en cápsulas duras de 28 mg comparado con solución de tobramicina para nebulización de 300 mg/5 ml, sin enmascaramiento), toda la población aleatorizada del análisis de la seguridad

Clase de aparato, órgano o sistema Término preferido del MedDRA	Tobramicina Polvo para inhalación en cápsulas duras de 28 mg (N=308) % de pacientes	Solución de Tobramicina para nebulización de 300 mg/5 ml (N=209) % de pacientes	Categoría de frecuencia
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>			
Disnea	15,6	12,4	Muy frecuente
Hemoptisis	13,0	12,4	Muy frecuente
Trastorno pulmonar	33,8	30,1	Muy frecuente
Disfonía	13,6	3,8	Muy frecuente
Tos productiva	18,2	19,6	Muy frecuente
Tos	48,4	31,1	Muy frecuente
Dolor bucofaríngeo	14,0	10,5	Muy frecuente
Sibilancias	6,8	6,2	Frecuente
Estertores	7,1	6,2	Frecuente
Molestia torácica	6,5	2,9	Frecuente
Congestión nasal	8,1	7,2	Frecuente
Irritación de la garganta	4,5	1,9	Frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>			
Vómitos	6,2	5,7	Frecuente
Diarrea	4,2	1,9	Frecuente
Náuseas	7,5	9,6	Frecuente
Disgeusia	3,9	0,5	Frecuente
<b>Infecciones e infestaciones</b>			
Infección de las vías respiratorias altas	6,8	8,6	Frecuente
<b>Pruebas complementarias</b>			
Disminución del volumen espiratorio máximo	3,9	1,0	Frecuente
Disminución de los valores en las pruebas de la función pulmonar	6,8	8,1	Frecuente
Glucemia elevada	2,9	0,5	Frecuente
<b>Trastornos vasculares</b>			
Epistaxis	2,6	1,9	Frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			
Cefalea	11,4	12,0	Muy frecuente
<b>Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración</b>			
Fiebre	15,6	12,4	Muy frecuente
<b>Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo</b>			
Dolor torácico osteomuscular	4,5	4,8	Frecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>			
Exantema	2,3	2,4	Frecuente

**Comprende los acontecimientos de todos los ciclos terapéuticos completos (con medicación y sin ella)**

En el estudio EAGER se observaron con menos frecuencia otras reacciones adversas: broncoespasmo (Tobramicina Polvo para inhalación en cápsulas duras de 28 mg 1,6%, solución de tobramicina para nebulización de 300 mg/5 ml 0,5%; frecuente); sordera, que incluye la sordera unilateral (notificada como hipoacusia leve a moderada o como agravación de la hipoacusia) (Tobramicina Polvo para inhalación en cápsulas duras de 28 mg 1,0%, solución de tobramicina para nebulización de 300 mg/5 ml 0,5%, frecuente), acúfenos (Tobramicina Polvo para inhalación en cápsulas duras de 28 mg 1,9%, Tobramicina para nebulización de 300 mg/5 ml 2,4%; frecuente) y afonía (Tobramicina Polvo para inhalación en cápsulas duras de 28 mg 1,0%, solución de tobramicina para nebulización de 300 mg/5 ml 0%, frecuente).

En el ciclo 1 comparativo con placebo del estudio EVOLVE, en el que participaron 46 pacientes tratados con Tobramicina Polvo para inhalación en cápsulas duras de 28 mg y 49 que recibieron el placebo, se registraron los siguientes acontecimientos adversos: dolor faringolaríngeo (10,9% con Tobramicina Polvo para inhalación en cápsulas duras de 28 mg r frente a 0% con el placebo, muy frecuente) y disfonía (4,3% con Tobramicina Polvo para inhalación en cápsulas duras de 28 mg frente a 0% con el placebo, frecuente) entre los trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino; y disgeusia (6,5% con Tobramicina Polvo para inhalación en cápsulas duras de 28 mg frente a 2,0% con el placebo, frecuente) entre los trastornos gastrointestinales.

**Reacciones adversas procedentes de notificaciones espontáneas y de casos descritos en la literatura científica (frecuencia desconocida):**

Las reacciones adversas que se presentan a continuación proceden de notificaciones espontáneas y casos descritos en la literatura científica desde el inicio de la comercialización de Tobramicina Polvo para inhalación en cápsulas duras de 28 mg. Dado que estas reacciones se notifican de forma voluntaria en una población de tamaño indeterminado, es imposible calcular de forma fiable su frecuencia, por lo que se clasifican en la categoría de “frecuencia desconocida”.

**Malestar general.**

**Cambio de coloración del esputo.**

El perfil toxicológico de Tobramicina Solución para nebulización se evaluó en dos estudios comparativos con placebo, aleatorizados y con doble enmascaramiento (que se llevaron a cabo en paralelo), así como en dos estudios sucesivos de seguimiento sin enmascaramiento. En los cuatro estudios, los pacientes recibieron el fármaco del estudio dos veces al día en ciclos de 28 días de medicación y 28 días sin medicación. En los estudios con doble enmascaramiento, los pacientes fueron asignados aleatoriamente al tratamiento con Tobramicina Solución para nebulización o con el placebo. En los estudios sin enmascaramiento, todos los pacientes recibieron Tobramicina Solución para nebulización.

Los estudios comparativos con placebo constaban de períodos de tratamiento de 24 semanas y la serie completa de estudios, incluidos los de seguimiento sin enmascaramiento, tuvo una duración de 96 semanas. Un total de 396 pacientes de los 464 que concluyeron uno de los dos estudios de doble enmascaramiento de 24 semanas de duración participaron en los estudios de seguimiento sin enmascaramiento. En total, 313, 264 y 120 pacientes completaron el tratamiento con Tobramicina durante 48, 72 y 96 semanas, respectivamente.

A lo largo de esta serie de estudios, todos los pacientes recibieron el fármaco del estudio además del tratamiento convencional contra la fibrosis quística, el cual se les administró según el criterio de los médicos responsables.

En los dos estudios clínicos paralelos de 24 semanas, comparativos con placebo, 258 pacientes con fibrosis quística, cuya edad variaba entre 6 años y 48 años, toleraron Tobramicina Solución para nebulización generalmente bien.

En tales estudios comparativos con placebo, los acontecimientos adversos que se notificaron con mayor frecuencia ( $\geq 10\%$ ), con independencia de su relación con el fármaco del estudio, así como su frecuencia de aparición (Tobramicina Solución para nebulización frente a placebo) fueron: tos (46,1% frente a 47,3%), faringitis (38,0% frente a 39,3%), tos productiva (37,6% frente a 39,7%), astenia (35,7% frente a 39,3%), rinitis (34,5% frente a 33,6%), disnea (33,7% frente a 38,5%), fiebre (32,9% frente a 43,5%), trastorno pulmonar (31,4% frente a 31,3%), cefalea (26,7% frente a 32,1%), dolor torácico (26,0% frente a 29,8%), cambio de coloración del esputo (21,3% frente a 19,8%), hemoptisis (19,4% frente a 23,7%), anorexia (18,6% frente a 27,9%), disminución de los valores en las pruebas de la función pulmonar (16,3% frente a 15,3%), asma (15,9% frente a 20,2%), vómitos (14,0% frente a 22,1%).

dolor abdominal (12,8% frente a 23,7%), disfonía (12,8% frente a 6,5%), náuseas (11,2% frente a 16,0%) y pérdida de peso (10,1% frente a 15,3%).

Las únicas reacciones adversas notificadas con una frecuencia significativamente mayor en el grupo tratado con Tobramicina Solución para nebulización que en el del placebo fueron la disfonía (12,8% y 6,5% con Tobramicina Solución para nebulización y el placebo, respectivamente) y acúfenos (3,1% y 0%, respectivamente). La disfonía fue generalmente leve y apareció con mayor frecuencia durante el período en que los pacientes recibían el fármaco del estudio.

Todos los episodios de acúfenos fueron transitorios y se resolvieron sin que fuese necesario interrumpir el tratamiento; además, no se asociaron con hipoacusia. El número de pacientes que notificaron acontecimientos adversos de tipo vestibular, tales como el mareo, fue similar entre los grupos tratados con Tobramicina Solución para nebulización o con el placebo. Además, los estudios de Tobramicina Solución para nebulización con doble enmascaramiento no identificaron hipoacusia en las pruebas de audiometría, las cuales evaluaron la capacidad auditiva hasta frecuencias de 8000 Hz. Desde la comercialización del medicamento, algunos pacientes tratados con Tobramicina Solución para nebulización han comunicado hipoacusia. Algunas de estas notificaciones procedían de pacientes que recibieron tratamiento previo o simultáneo con aminoglucósidos sistémicos. Con frecuencia, los pacientes con hipoacusia también notificaron acúfenos.

#### Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos:

La Tabla 1 compara la incidencia de reacciones adversas surgidas durante el tratamiento y notificadas con una incidencia  $\geq 2\%$  en los pacientes que recibieron Tobramicina para nebulización de 300 mg/5 ml o el placebo, que ocurrieron con una frecuencia más elevada en el grupo de Tobramicina para nebulización de 300 mg/5 ml y se consideraron relacionadas con el fármaco en  $\geq 1\%$  de los pacientes.

Las reacciones adversas que se observaron en los ensayos clínicos se presentan por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia y luego por orden decreciente de gravedad. También se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); infrecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ); muy raras ( $< 1/10\ 000$ ), incluidas las comunicaciones aisladas.

**Tabla 4 Reacciones adversas**

Clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA	Reacción adversa (MedDRA PT; V12.1)	Tobramicina Solución para nebulización Estudios comparativos con placebo, en grupos paralelos (PC-TNDS-002 / PC-TNDS-003)		Categoría de frecuencia
		Tobramicina Solución para nebulización (n=258) % de pacientes	Placebo (n=262) % de pacientes	
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Trastorno pulmonar	31,4%	31,3%	Muy frecuente
	Rinitis	34,5%	33,6%	Muy frecuente
	Disfonía	12,8%	6,5%	Muy frecuente
	Cambio de coloración del esputo	21,3%	19,8%	Muy frecuente
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	Malestar general	6,2%	5,3%	Frecuente
Pruebas complementarias	Disminución de los valores en las pruebas de la función pulmonar	16,3%	15,3%	Muy frecuente
Trastornos del oído y del laberinto	Acúfenos	3,1%	0%	Frecuente
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo	Mialgia	4,7%	2,7%	Frecuente
Infecciones e infestaciones	Laringitis	4,3%	3,3%	Frecuente

La mayor exposición a Tobramicina Solución para nebulización durante los dos estudios de seguimiento sin enmascaramiento se acompañó de una incidencia aparentemente mayor de tos productiva y disminución de los valores en las pruebas de la función pulmonar, y de una incidencia aparentemente menor de disfonía. En términos generales, la incidencia de reacciones adversas relacionadas con las siguientes clases de órgano, aparato o sistema (COS) del MedDRA disminuía a medida que aumentaba la exposición a Tobramicina Solución para nebulización:

Reacciones adversas procedentes de notificaciones espontáneas y de casos descritos en la literatura científica (frecuencia desconocida):

Las reacciones adversas que se presentan a continuación proceden de notificaciones espontáneas y casos descritos en la literatura científica desde el inicio de la comercialización de Tobramicina Solución para nebulización. Dado que estas reacciones se notifican de forma voluntaria en una población de tamaño indeterminado, es imposible calcular de forma fiable su frecuencia, por lo que se clasifican en la categoría de “frecuencia desconocida”. Las reacciones adversas se clasifican por categorías de trastornos conforme al MedDRA, y dentro de cada categoría, por orden de gravedad decreciente.

Trastornos del oído y del laberinto:

Hipoacusia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Hipersensibilidad, prurito, urticaria, exantema.

Trastornos del sistema nervioso:

Afonía, disgeusia.

Posología, grupo etario

Adultos y niños a partir de los 6 años de edad:

Tobramicina Polvo para inhalación en cápsulas duras de 28 mg: 4 cápsulas administradas por inhalación dos veces al día (Por la mañana y por la noche). Tobramicina solución para nebulización 300 mg dos veces al día (mañana y noche).

Las dosis deben inhalarse a intervalos tan aproximado a 12 horas como sea posible y no inferiores a 6 horas. Tobramicina usa en ciclos alternos de 28 días con medicación seguidos de 28 días sin medicación.

Poblaciones especiales

**Pacientes de edad avanzada (≥65 años)**

No existen datos suficientes en esta población para respaldar una recomendación a favor o en contra del ajuste posológico.

#### Insuficiencia renal

La tobramicina se elimina fundamentalmente inalterada en la orina y es de prever que la exposición a tobramicina se vea afectada por la función renal. En los ensayos clínicos no se incluyeron pacientes con concentraciones de creatinina sérica de 2 mg/dl o superiores y concentraciones de nitrógeno ureico en sangre (BUN) de 40 mg/dl o superiores y no existen datos en esta población para respaldar una recomendación a favor o en contra del ajuste posológico con Tobramicina vía Inhalada. Se debe prestar precaución cuando se prescriba Tobramicina a pacientes con disfunción renal conocida o sospechada. La administración de Tobramicina debe interrumpirse en caso de nefrotoxicidad hasta que las concentraciones séricas de Tobramicina sean inferiores a 2 µg/ml

#### Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática. Dado que la tobramicina no se metaboliza, no se prevé un efecto de la insuficiencia hepática sobre la exposición a tobramicina.

#### Pacientes receptores de un trasplante de órganos

No existen datos adecuados sobre el uso de Tobramicina en pacientes después de un trasplante de órganos. No puede realizarse una recomendación a favor o en contra del ajuste posológico para pacientes después de un trasplante de órganos.

#### Pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Tobramicina en niños menores de 6 años de edad. No se dispone de datos.

#### Vía de administración

##### Inhalada

**Condición de Venta: Con fórmula facultativa**

### 3.1.13.2. AMPICILINA / SULBACTAM (SULTAMICILINA)

**CONCEPTO:** La presente unificación aplica para todos los productos con los principios activos Ampicilina / Sulbactam en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

**Concentración:**

**Cada tableta contiene Ampicilina + Sulbactam 375 mg (2:1).**

**Cada tableta contiene Ampicilina + Sulbactam 750 mg (2:1).**

**Cada vial de polvo para reconstituir a solución inyectable contiene Ampicilina 500 mg + Sulbactam 250 mg (2:1).**

**Cada vial de polvo para reconstituir a solución inyectable contiene Ampicilina 1000 mg + Sulbactam 500 mg (2:1).**

**Cada vial de polvo para reconstituir a solución inyectable contiene Ampicilina 2 g + Sulbactam 1 g (2:1).**

**Cada 5 ml de polvo para reconstituir a suspensión oral contiene Ampicilina + Sulbactam 250 mg.**

**Cada 5 ml de polvo para reconstituir a suspensión oral contiene Ampicilina + Sulbactam 1g.**

**Forma farmacéutica:**

**Tableta**

**Polvo para reconstituir a solución inyectable**

**Polvo para reconstituir a suspensión oral**

**Indicaciones:**

**Infecciones por gérmenes productores de betalactamasas en las cuales la Ampicilina es el medicamento de elección.**

**Contraindicaciones:**

**Hipersensibilidad a Penicilinas y Cefalosporinas.**

**Advertencias y precauciones especiales de empleo:**

## Advertencias

### Hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad (anafilácticas) graves y ocasionalmente fatales en pacientes sometidos a tratamiento con penicilina. Estas reacciones son más propensas a ocurrir en personas con antecedentes de hipersensibilidad a penicilina y / o reacciones de hipersensibilidad a múltiples alérgenos. Se han notificado casos de personas con antecedentes de hipersensibilidad a la penicilina que han experimentado reacciones graves cuando se tratan con cefalosporinas. Antes de la terapia con una penicilina, debe hacerse una investigación cuidadosa de las reacciones de hipersensibilidad previas a penicilinas, cefalosporinas y otros alérgenos. Si se produce una reacción alérgica, se debe interrumpir la administración de Ampicilina/Sulbactam e instituir la terapia adecuada.

### Hepatotoxicidad

La disfunción hepática, incluida la hepatitis y la ictericia colestásica, se ha asociado con el uso de Ampicilina/Sulbactam. La toxicidad hepática suele ser reversible; sin embargo, se han reportado muertes. La función hepática debe ser controlada a intervalos regulares en pacientes con insuficiencia hepática.

### Reacciones adversas cutáneas graves

Ampicilina/Sulbactam puede causar reacciones cutáneas graves, tales como necrosis epidérmica tóxica (NET), síndrome de Stevens-Johnson (SJS), dermatitis exfoliativa, eritema multiforme y pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG). Si los pacientes desarrollan una erupción cutánea deben ser monitoreados de cerca y Ampicilina/Sulbactam suspendido si las lesiones progresan.

### Diarrea asociada a Clostridium difficile

Se ha reportado diarrea asociada a Clostridium difficile (CDAD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo Ampicilina/Sulbactam, y puede variar en severidad de diarrea leve a colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon dando lugar al crecimiento excesivo de C. difficile. C. difficile produce las toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de CDAD. Las cepas productoras de hipertoxina de C. difficile causan una mayor morbilidad y mortalidad, ya que estas

infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y pueden requerir colectomía. CDAD debe ser considerado en todos los pacientes que presentan diarrea después del uso de drogas antibacterianas. Es necesario un historial médico cuidadoso, ya que se ha informado que CDAD se produce durante dos meses después de la administración de agentes antibacterianos. Si se sospecha o se confirma CDAD, puede ser necesario suspender el uso de antibacterianos en curso, no dirigido contra *C. difficile*. El manejo adecuado de fluidos y electrolitos, la suplementación de proteínas, el tratamiento antibacteriano de *C. difficile* y la evaluación quirúrgica deben establecerse según se indique clínicamente.

### Precauciones

**General:** Un alto porcentaje de pacientes con mononucleosis que reciben ampicilina desarrollan una erupción cutánea. Por lo tanto, el antibiótico de clase ampicilina no debe administrarse a pacientes con mononucleosis.

En los pacientes tratados con Ampicilina/Sulbactam se debe tener en cuenta la posibilidad de superinfecciones con patógenos micóticos o bacterianos durante la terapia. Si se producen superinfecciones (generalmente relacionadas con *Pseudomonas* o *Cándida*), se debe interrumpir el tratamiento y / o instituirse una terapia adecuada.

Durante tratamientos prolongados se aconseja evaluar periódicamente las funciones renal, hepática y hematopoyética.

Como la vía renal es la principal ruta de excreción del producto, se debe tener precaución al administrar Sultamicilina a neonatos, especialmente prematuros, y a pacientes con insuficiencia renal.

Sultamicilina polvo para reconstituir a suspensión oral contiene sacarosa, lo que deberá ser tenido en cuenta en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción de glucosa/galactosa, deficiencia de sacarasaismaltasa y en pacientes diabéticos.

### Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico o mutagénico.

### Embarazo y lactancia

#### Embarazo

Se han realizado estudios de reproducción en ratones, ratas y conejos a

dosis de hasta diez (10) veces la dosis humana y no han revelado evidencia de alteración de la fertilidad o daño al feto debido a Ampicilina/Sulbactam. Sin embargo, no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción animal no son siempre predictivos de la respuesta humana, este fármaco debe utilizarse durante el embarazo sólo si es claramente necesario.

### Lactancia

Concentraciones bajas de ampicilina y sulbactam se excretan en la leche; por lo tanto, se debe tener precaución cuando Ampicilina/Sulbactam se administra a una mujer en periodo de lactancia.

### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Ninguno conocido.

### Dosificación y Grupo Etario:

#### Posología:

#### Vía de administración oral:

Niños con un peso menor de 30 Kg: de 25 a 50 mg/Kg/día repartidos en 2 tomas (cada 12 horas).

Niños con un peso mayor de 30 kg y Adultos: 375 a 3.000 mg cada 12 horas. El tratamiento generalmente tiene una duración entre 7 y 14 días, aunque deberá continuarse idealmente hasta 48 horas después de la remisión de los síntomas.

#### Vía de administración Intravenosa o Intramuscular:

Ampicilina/Sulbactam se puede administrar bien sea por vía intravenosa o intramuscular. Se puede emplear la siguiente dilución:

	Dosificación Total	Dosificación equivalente de Sulbactam -Ampicilina (g)	Envase	Volumen de Diluyente (mL)	Concentración Máxima Final (mg/mL)
1.	1,5	0,5 - 1,0	vial de 20 ml	3,2	125 - 250

Para su administración intravenosa, Ampicilina/Sulbactam se debe reconstituir con agua estéril para inyección o con cualquier solución compatible. Para asegurar su completa disolución, se debe permitir la disipación de la espuma formada y realizar inspección visual. Las dosis se pueden administrar mediante inyección en bolo en mínimo 3 minutos, o se pueden usar diluciones mayores en infusión intravenosa durante 15 - 30 minutos.

Ampicilina/Sulbactam también puede ser administrado a través de inyección intramuscular profunda; en caso de experimentar dolor, se puede usar para la reconstitución del polvo una solución estéril para inyección de clorhidrato de lidocaína anhidra al 0,5%.

### Uso en Adultos

El rango de dosificación usual de Ampicilina/Sulbactam varía entre 1,5 g - 12 g diarios en dosis divididas cada 6 - 8 horas hasta un máximo diario total de sulbactam de 4 g. Los pacientes con infecciones de menor severidad, se pueden tratar usando un régimen de administración cada 12 horas.

<u>SEVERIDAD DE LA INFECCIÓN</u>	<u>DOSIS DIARIA de sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV (g)</u>
Leve	1,5 - 3,0 (0,5 + 1 a 1 + 2)
Moderada	hasta 6 (2 + 4)
Severa	hasta 12 (4 + 8)

Se puede indicar mayor o menor frecuencia en la dosificación dependiendo de la severidad de la enfermedad y de la función renal del paciente. El tratamiento usualmente se continúa hasta 48 horas después que se haya resuelto la fiebre u otros signos anormales. El tratamiento normalmente se suministra durante 5 - 14 días, pero se puede extender, o se pueden administrar dosis adicionales de ampicilina, cuando la severidad de la enfermedad infecciosa lo amerite.

Cuando se traten pacientes con restricción de ingesta de sodio, se debe tener en cuenta que 1.500 mg de sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV contienen aprox. 115 mg (5 mmol) de sodio.

Para profilaxis de infecciones quirúrgicas, se deberán administrar 1,5 – 3 g de sulbactam sódico/ampicilina sódica IM/IV en el momento de la inducción de la anestesia, con lo cual se da un margen suficiente para lograr concentraciones séricas y tisulares eficaces durante el procedimiento quirúrgico. Las dosis se pueden repetir cada 6 - 8 horas, suspendiéndose su administración usualmente 24 horas después en la mayoría de los procedimientos quirúrgicos, a menos que esté indicado un curso terapéutico de la combinación Ampicilina/Sulbactam.

En el tratamiento de gonorrea que no ofrezca complicaciones, la combinación Sultamicilina se puede suministrar a manera de una dosis única de 1,5 g. Concomitantemente se deberá administrar 1,0 g de probenecid por vía oral con el fin de prolongar las concentraciones plasmáticas de sulbactam y ampicilina.

### Uso en Niños, Lactantes y Recién Nacidos

La dosis de Ampicilina/Sulbactam para la mayoría de las infecciones en niños, lactantes y recién nacidos es de 150 mg/kg/día (equivalente a 50 mg/kg/día de sulbactam y 100 mg/kg/día de ampicilina).

En niños, lactantes y recién nacidos, la dosificación usualmente se realiza cada 6 - 8 horas en concordancia con la práctica usual para la ampicilina.

En recién nacidos durante la primera semana de vida (especialmente, prematuros), la dosis recomendada es de 75 mg/kg/día (correspondiente a 25 mg/kg/día de sulbactam y 50 mg/kg/día de ampicilina) en dosis divididas cada 12 horas.

### Uso en ancianos

Se utilizara la misma dosis que para adultos, salvo que presente deterioro de la función renal, en cuyo caso se ajustará la dosis.

#### Uso en pacientes con disfunción renal

En pacientes con deterioro severo de la función renal (depuración de creatinina < 30 ml/min), la cinética de eliminación del sulbactam y de ampicilina se ve afectada de manera similar, por lo tanto la relación plasmática de estos dos fármacos permanecerá constante. Por consiguiente, las dosis de Sultamicilina en estos pacientes se deberán administrar con menor frecuencia siguiendo los lineamientos usuales previstos para la ampicilina.

#### Vía de Administración:

Oral

Intravenosa

Intramuscular

#### Interacciones:

##### Alopurinol

La administración concomitante de alopurinol y ampicilina aumenta de forma sustancial la incidencia de las reacciones cutáneas en pacientes que toman ambos fármacos, en comparación con los que reciben ampicilina sola.

##### Aminoglucósidos

In vitro, la mezcla de ampicilina con aminoglucósidos da como resultado inactivación mutua y sustancial. En caso que tales antibacterianos se deban suministrar concurrentemente, su administración se deberá realizar en sitios separados y dejando un espacio de mínimo 1 hora entre cada clase de fármaco.

##### Anticoagulantes

Sultamicilina puede potenciar los efectos sobre la coagulación sanguínea de los anticoagulantes orales (tipo cumarina) cuando se administran ambos

**fármacos simultáneamente. Es por ello que se aconseja controlar con más frecuencia el tiempo de protrombina (INR).**

### **Anticonceptivos orales**

**Se han comunicado casos de disminución de la eficacia de los anticonceptivos orales en mujeres que toman ampicilina.**

**Fármacos bacteriostáticos (cloramfenicol, eritromicina, sulfonamidas y tetraciclinas) Los fármacos bacteriostáticos pueden interferir con el efecto bactericida de las penicilinas; por consiguiente, es mejor evitar un tratamiento concurrente con dichos bacteriostáticos.**

### **Metotrexato**

**El uso concomitante con penicilinas resulta en una disminución del aclaramiento de metotrexato y el correspondiente aumento en la toxicidad del medicamento. Por tanto podrá ser necesario aumentar la dosis de leucovorina, y prolongar su administración.**

### **Probenecid**

**El probenecid disminuye la secreción tubular renal de ampicilina y sulbactam. El uso concomitante de probenecid y Sultamicilina causa un incremento de los niveles plasmáticos de ampicilina y sulbactam así como una prolongación en su semivida de eliminación.**

### **Interacciones con pruebas de laboratorio**

**En orina se ha observado falsos positivos de glucosuria cuando se utiliza el reactivo de Benedict, el reactivo de Fehling y Clinitest.**

### **Efectos Adversos:**

**En el programa clínico de Sultamicilina (5.947 pacientes), aproximadamente el 17,9% sufrieron efectos adversos gastrointestinales (diarrea o heces blandas), generalmente de intensidad leve a moderada y transitorios.**

**-Trastornos del sistema nervioso: mareos. Raramente se ha observado somnolencia/sedación, fatiga/malestar y cefalea.**

**-Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: disnea.**

**-Trastornos del sistema gastrointestinal: los efectos más frecuentemente observados fueron diarrea y heces blandas. También náuseas, vómitos,**

dolor epigástrico, melenas, dolor y calambre abdominal. Así mismo pueden aparecer enterocolitis y colitis pseudomembranosa.

-Alteraciones de la piel y del tejido subcutáneo: se ha observado de forma poco frecuente rash y prurito, además de angioedema, dermatitis y urticaria.

-Trastornos generales: shock anafiláctico y reacción anafilactoide.

Las reacciones adversas asociadas al uso de ampicilina también pueden observarse con sultamicilina. Las reacciones adversas asociadas con el uso de ampicilina y/o sulbactam/ampicilina intramuscular o intravenoso incluyen:

-Trastornos de la sangre y del sistema linfático: anemia, anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica, eosinofilia, leucopenia, neutropenia, agranulocitosis, alteración de la agregación plaquetaria.

-Trastornos del sistema nervioso: convulsiones.

-Trastornos gastrointestinales: lengua negra vellosa, glositis y estomatitis.

-Trastornos hepato biliares: elevaciones transitorias de transaminasas, hiperbilirrubinemia e ictericia.

-Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: se han descrito casos raros de dermatitis exfoliativa, necrolisis epidérmica tóxica, eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson.

-Trastornos renales y urinarios: nefritis intersticial.

Condición de Venta: Con formula facultativa.

### 3.1.13.3. ÁCIDO VALPRÓICO

**CONCEPTO:** La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo Ácido valpróico en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

**Concentración:**

**Cada cápsula con gránulos recubiertos contiene Ácido valpróico 125 mg**

**Cada cápsula dura contiene Ácido valpróico 250 mg**

**Cada cápsula blanda contiene Ácido valpróico 250 mg**

**Cada tableta contiene Ácido valpróico 250 mg**  
**Cada tableta contiene Ácido valpróico 500 mg**  
**Cada tableta contiene Ácido valpróico 200 mg**  
**Cada tableta contiene Ácido valpróico 400 mg**  
**Cada tableta recubierta contiene Ácido valpróico 187,4 mg**  
**Cada tableta de liberación prolongada contiene Ácido valpróico 250 mg**  
**Cada tableta de liberación prolongada contiene Ácido valpróico 500 mg**  
**Cada gragea contiene Ácido valpróico 300 mg**  
**Cada 5 mL de jarabe contiene Ácido valpróico 250 mg (5%)**  
**Cada mL de solución oral contiene Ácido valpróico 186 mg**  
**Cada mL de solución oral contiene Ácido valpróico 200 mg**  
**Cada mL de solución oral contiene Ácido valpróico 375 mg**  
**Cada mL de suspensión oral contiene Ácido valpróico 37,2 mg**  
**Cada 5 mL de solución inyectable contiene Ácido valpróico 500 mg**  
**Cada tableta contiene Valproato de magnesio 500 mg**  
**Cada sobre de granulado para solución oral contiene Valproato de magnesio 200 mg**  
**Cada sobre de granulado para solución oral contiene Valproato de magnesio 400 mg**

#### **FORMA FARMACÉUTICA:**

**Cápsula con gránulos recubiertos**

**Cápsula dura**

**Cápsula blanda**

**Tableta**

**Tableta recubierta**

**Tableta de liberación prolongada**

**Gragea**

**Jarabe**

**Solución oral**

**Suspensión oral**

**Solución inyectable**

**Granulados para solución oral.**

## Indicaciones:

### Para todas las presentaciones:

- Como monoterapia y como terapia coadyuvante en el tratamiento de pacientes con crisis parciales complejas, que ocurren aisladas o asociadas con otros tipos de crisis.
- Para uso como terapia única o coadyuvante en el tratamiento de crisis de ausencia simple y compleja y de forma complementaria en pacientes con crisis de múltiples tipos, que incluyen las crisis de ausencia.
- Tratamiento de episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar.
- Profilaxis de cefaleas del tipo migraña en adultos.

### Adicional, para la presentación de solución inyectable:

El ácido valproico inyectable está indicado como una alternativa intravenosa cuando no es factible utilizar temporalmente la vía de administración oral, en las indicaciones anteriores.

Ácido valproico intravenoso está indicado en las siguientes condiciones de estatus epiléptico en adultos:

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

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

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

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

### Contraindicaciones:

- El ácido valproico no debe ser administrado a pacientes con enfermedad hepática o con disfunción hepática significativa.

- El ácido valpróico está contraindicado en pacientes en quienes se sepa tengan desordenes mitocondriales causados por mutaciones en la DNA polimerasa mitocondrial (POLG, ej.: síndrome de Alpers o Alpers-Huttenlocher) y niños menores a dos años de edad en quienes se sospeche desordenes relacionados con POLG.
- El ácido valpróico está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en este medicamento.
- El ácido valpróico está contraindicado en pacientes con trastornos conocidos del ciclo de la urea.
- El ácido valpróico está contraindicado en las siguientes situaciones: Profilaxis de ataques de migraña en el embarazo y las mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con valproato. El embarazo debe ser excluido antes del inicio del tratamiento con valproato.
- El ácido valpróico está contraindicado en pacientes con porfiria.

## Advertencias y precauciones especiales de empleo:

### Hepatotoxicidad

Se ha observado insuficiencia hepática que resulta en la muerte de los pacientes que recibieron ácido valpróico. Normalmente estos incidentes ocurrieron durante los primeros seis meses de tratamiento. Una hepatotoxicidad seria o fatal puede ir precedida de síntomas inespecíficos tales como malestar, debilidad, letargo, edema facial, anorexia y vómitos. En los pacientes con epilepsia, también puede producirse una pérdida de control de las crisis. Los pacientes deben vigilarse estrechamente por la aparición de estos síntomas.

Deben realizarse pruebas de la función hepática, antes de la terapia y a intervalos frecuentes a partir de entonces, especialmente durante los primeros seis meses. Sin embargo, los médicos no deben confiar totalmente en la bioquímica del suero, ya que estas pruebas pueden no ser anormales en todos los casos, aunque también deben considerar los resultados de una cuidadosa historia clínica provisional y del examen físico. Debe tenerse precaución al administrar productos de ácido valpróico a pacientes con antecedentes de enfermedad hepática. Los pacientes tratados con varios anticonvulsivantes, los niños, aquellos con trastornos metabólicos congénitos, con trastornos de ataques severos acompañados de retraso

mental y con enfermedades cerebrales orgánicas, pueden estar en riesgo particular.

La experiencia ha indicado que los niños menores de dos años corren un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones mencionadas previamente. Cuando el ácido valpróico se utiliza en este grupo de pacientes, debe utilizarse con extrema precaución y como agente único. Los beneficios de la terapia deben sopesarse frente a los riesgos. Por encima de este grupo de edad, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores.

El medicamento debe suspenderse inmediatamente en presencia de disfunción hepática significativa, sospechosa o aparente. En algunos casos, la disfunción hepática progresó a pesar de la discontinuación del fármaco.

Ácido valpróico está contraindicado en pacientes que tengan desordenes mitocondriales conocidos causados por mutaciones en la DNA polimerasa mitocondrial y (POLG; ej.: síndrome de Alpers-Huttenlocher Síndrome) y niños menores a dos años de edad en quienes se sospeche que tengan un desorden asociado a POLG.

La falla hepática inducida por valproato y la muertes asociadas al hígado se han reportado en pacientes con síndromes neurometabólicos hereditarios causados por mutaciones en el gen para la DNA polimerasa y mitocondrial (POLG) (ej.: síndrome de Alpers-Huttenlocher) en una tasa mayor que los pacientes sin estos síndromes.

Los desórdenes relacionados a la POLG deben sospecharse en pacientes con historia familiar o síntomas sugestivos de desórdenes relacionados a la POLG, incluyendo pero no limitados a encefalopatía inexplicada, epilepsia refractaria (focal, mioclónica) estatus epiléptico como presentación, retrasos del desarrollo, retraso psicomotor, neuropatía axonal sensorimotora, miopatía cerebelar, ataxia, oftalmoplegía, o migraña complicada con aura occipital. Testear mutaciones de POLG debe realizarse acorde a la práctica clínica vigente para el diagnóstico de dichos desordenes.

En pacientes mayores a dos años de edad, en quienes clínicamente se sospeche alguna enfermedad mitocondrial hereditaria, el ácido valpróico solo debe ser usado después que otros anticonvulsivantes han fallado. Este

grupo de pacientes deben ser monitorizados estrictamente durante el tratamiento con el divalproato de sodio por el desarrollo de lesiones hepáticas agudas mediante seguimiento clínico y monitoreo paraclínico de función hepática.

### Pancreatitis

Se han reportado casos de pancreatitis mortal en niños y adultos que reciben valproato. Algunos de los casos han sido descritos como hemorrágicos con rápida progresión de los síntomas iniciales hasta la muerte. Algunos casos han ocurrido poco después de su uso inicial, así como después de varios años de uso. La tasa basada en los casos reportados supera la esperada en la población general y ha habido casos en que la pancreatitis recurrió después de un re desafío con el valproato.

Los pacientes y guardianes deben ser advertidos que el dolor abdominal, náuseas, vómitos y/o anorexia, podrían ser síntomas de pancreatitis que requieren una pronta evaluación médica. Si se diagnostica la pancreatitis, normalmente deberá suspenderse el valproato. El tratamiento alternativo para la condición médica subyacente debe iniciarse tal como sea clínicamente indicado.

### Trastornos del ciclo de la urea

Encefalopatía hiperamonémica, a veces mortal, se ha reportado después de la iniciación de la terapia del valproato en pacientes con trastornos del ciclo de la urea, un grupo de anomalías genéticas poco comunes, particularmente la deficiencia de la ornitina transcarbamilasa.

Antes de comenzar la terapia del valproato, debe considerarse en los pacientes siguientes una evaluación de los UCD: 1) con una historia de encefalopatía inexplicable o coma, encefalopatía asociada con carga de proteínas, encefalopatía relacionadas con el embarazo o postparto, retraso mental inexplicable o historia de amoníaco o glutamina elevados en plasma; 2) aquellos con vómitos y letargo cíclicos, irritabilidad extrema episódica, ataxia, BUN bajo, evasión de proteínas; 3) aquellos con antecedentes familiares de UCD o una historia familiar de muertes infantiles inexplicables (especialmente hombres); 4) aquellos con otros signos o síntomas de UCD.

Los pacientes que desarrollan síntomas de la encefalopatía hiperamonémica inexplicable mientras reciben terapia con valproato, deben recibir

tratamiento inmediato (incluida la interrupción de la terapia con valproato) y ser evaluados por trastornos subyacentes del ciclo de la urea.

### Comportamiento y pensamientos suicidas

Se ha reportado un aumento del riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas en los pacientes que toman AED para cualquier indicación. El mayor riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas con AED se observó tan temprano como una semana después de comenzar el tratamiento con AED y persistió a lo largo de la duración del tratamiento evaluado. El riesgo relativo de pensamientos o comportamientos suicidas fue mayor en los ensayos clínicos para la epilepsia que en los ensayos clínicos psiquiátricos o de otras condiciones, pero las diferencias del riesgo absoluto fueron similares para la epilepsia y las indicaciones psiquiátricas. Los pacientes tratados con un AED para cualquier indicación deben ser supervisados por la aparición o empeoramiento de la depresión, pensamientos o comportamientos suicidas y/o cambios inusuales en el estado de ánimo o del comportamiento.

Al prescribir el ácido valpróico o cualquier otro AED debe sopesarse el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas frente al riesgo de la enfermedad no tratada. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las que se prescriben los AED están asociados con morbilidad y un aumento del riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas. Si surgen durante el tratamiento pensamientos o comportamientos suicidas, el prescriptor debe considerar si la aparición de estos síntomas en cualquier paciente determinado puede estar relacionada con la enfermedad a tratar. Los pacientes, sus cuidadores y familias deben ser informados que los AED aumentan el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas y deben ser advertidos de la necesidad de estar alerta por la aparición o empeoramiento de los signos y síntomas de depresión, cambios inusuales en el estado de ánimo o comportamiento o la aparición de pensamientos o comportamientos suicidas, o pensamientos acerca de autolesionarse. Los comportamientos de preocupación deben ser informados inmediatamente a los prestadores de servicios de salud.

### Interacción con antibióticos Carbapenem

Los antibióticos Carbapenem (tales como, ertapenem, imipenem, meropenem) pueden reducir las concentraciones del ácido valpróico en suero a niveles subterapéuticos, provocando la pérdida del control de las

crisis. Las concentraciones del ácido valpróico en suero deben vigilarse frecuentemente después de iniciar la terapia con el carbapenem.

La terapia antibacteriana o anticonvulsiva alternativa debe considerarse si las concentraciones del ácido valpróico en suero caen significativamente o si se deteriora el control de las crisis.

#### Somnolencia en los ancianos

En pacientes de edad avanzada, la dosis debe aumentarse más lentamente y existir supervisión periódica de la ingesta de líquidos y nutricional, deshidratación, somnolencia y otros eventos adversos. Las reducciones de la dosis o la interrupción del valproato deben considerarse en los pacientes con reducida ingesta de alimentos o de líquidos y en los pacientes con somnolencia excesiva.

#### Trombocitopenia

La frecuencia de efectos adversos (especialmente enzimas hepáticas elevadas y trombocitopenia) puede estar relacionada con la dosis. En consecuencia, debe sopesarse el beneficio terapéutico que puede acompañar a las dosis más altas, frente a la posibilidad de una mayor incidencia de efectos adversos.

#### Niñas / Mujeres Adolescentes / Mujeres en edad fértil / Embarazo

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

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

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

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

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

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

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

La medicación antiepiléptica no debe discontinuarse de manera abrupta en pacientes en quienes la medicación esté siendo administrada para evitar convulsiones mayores por la fuerte posibilidad de precipitar un estatus epiléptico con hipoxia concomitante y amenaza la vida. En casos individuales donde la severidad y frecuencia del desorden convulsivo sea tal que no pongan en riesgo para el paciente, discontinuar la droga debe ser considerado antes de y durante el embarazo. Sin embargo, no puede decirse con ninguna seguridad que incluso convulsiones menores no pongan algún riesgo para el embrión o feto en desarrollo.

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

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

## Hiperamonemia

Se ha reportado hiperamonemia en asociación a la terapia con valproato y puede estar presente a pesar de tener pruebas de función hepática normal. En pacientes que desarrollen letargo o vomito inexplicados o cambios en el estado mental, se debe considerar una encefalopatía hiperamonémica y se deben medir los niveles de amonio. La hiperamonemia también debe considerarse en pacientes que presenten hipotermia) Si el amonio está aumentado, se debe discontinuar la terapia con valproato. Las intervenciones apropiadas para manejar la hiperamonemia debe iniciarse y de manera subyacente investigar desordenes del ciclo de la urea.

Elevaciones asintomáticas del amonio son más comunes y cuando se presentan, requieren un monitoreo cercano de niveles en plasma de amonio. Si la elevación persiste, discontinuar la terapia con valproato debe considerarse.

## Hiperamonemia y encefalopatía Asociada al Uso Concomitante de Topiramato

La administración concomitante de topiramato y ácido valpróico se ha asociado con hiperamonemia con o sin encefalopatía en pacientes que han tolerado cada medicación por separado. Los síntomas clínicos de la hiperamonemia a menudo incluyen alteraciones agudas del nivel de conciencia y/o de la función cognitiva con letargo o vomito. La hipotermia también puede ser una manifestación de hiperamonemia. En muchos casos, signos y síntomas disminuyen al discontinuar cada droga.

Se sabe que la monoterapia con topiramato se asocia con hiperamonemia.

Pacientes con problemas innatos del metabolismo o actividad mitocondrial hepática reducida pueden tener un riesgo incrementado de hiperamonemia con o sin encefalopatía. Aunque no se ha estudiado, una interacción entre el topiramato y el ácido valpróico puede exacerbar defectos enmascarados existentes en personas susceptibles.

## Hipotermia

La hipotermia, definida como una caída involuntaria en la temperatura corporal a  $<35^{\circ}\text{C}$  ( $95^{\circ}\text{F}$ ), se ha reportado en asociación con la terapia con valproato conjuntamente con y en ausencia de hiperamonemia. Esta reacción adversa puede ocurrir también en pacientes con administración simultánea de topiramato con valproato, después de comenzar el tratamiento

de topiramato o después de aumentar la dosis diaria del topiramato (Se debe considerar discontinuar el topiramato en pacientes que desarrollen hipotermia, que puede manifestarse por una variedad de anomalías clínicas incluyendo letargo, confusión, coma y alteraciones significativas en sistemas de órganos mayores como el cardiovascular o respiratorio. El manejo clínico debe incluir examen de niveles de amonio.

### Atrofia Cerebral

Existen reportes postmercado de atrofia cerebral y cerebelar reversible e irreversible temporalmente asociado con el uso de productos de valproato. En algunos casos, los pacientes se han recuperado con secuelas permanentes. Las funciones motoras y cognitivas de pacientes en valproato deben ser monitoreadas de manera rutinaria y el medicamento debe ser discontinuado ante la sospecha o signos aparentes de atrofia cerebral. Reportes de atrofia cerebral con varias formas de problemas neurológicos incluyendo retrasos del desarrollo y discapacidad psicomotora han sido reportados en niños que fueron expuestos in-útero a productos de valproato.

### Advertencias generales

Debido a informes de trombocitopenia, inhibición de la fase secundaria de la agregación de plaquetas y parámetros de coagulación anormal (por ejemplo, bajo fibrinógeno), se recomienda hacer recuentos de plaquetas y pruebas de coagulación antes de iniciar la terapia y a intervalos periódicos. Se recomienda que los pacientes que reciban ácido valproico tengan recuentos de plaquetas y control de los parámetros de coagulación antes de una cirugía planeada.

La evidencia de hemorragia, hematomas o de un trastorno de la hemostasis o de la coagulación, es una indicación para la reducción de la dosis o el retiro de la terapia.

Dado que el ácido valproico puede interactuar con medicamentos administrados simultáneamente, que son capaces de inducción enzimática, se recomienda evaluar periódicamente la concentración del valproato y de las drogas concomitantes en plasma al principio de la terapia.

El valproato es eliminado parcialmente en la orina como un metabolito ceto, que puede llevar a una interpretación errónea de la prueba de cetona en orina.

Ha habido reportes de pruebas de la función tiroidea alterada, asociada con el valproato. Se desconoce la importancia clínica de estos reportes.

Existen estudios in vitro que sugieren que el valproato estimula la replicación del virus del VIH y del CMV, bajo ciertas condiciones experimentales. Se desconoce la consecuencia clínica, si la hubiere. Además, la relevancia de estos hallazgos in vitro es incierta para los pacientes que reciben terapia antirretroviral máximamente supresora. No obstante, estos datos deben tenerse en cuenta al interpretar los resultados de la vigilancia periódica de la carga viral de los pacientes infectados con el VIH que recibieron valproato o de aquellos pacientes infectados clínicamente con el CMV.

Los pacientes con una deficiencia de palmitoiltransferasa carnitina subyacente (CPT) tipo II deben ser advertidos del mayor riesgo de rabdomiolisis cuando se toma valproato.

#### Reacciones de hipersensibilidad multiórgano

Se han reportado raramente reacciones de hipersensibilidad multiórgano, en estrecha asociación temporal después de la iniciación de la terapia del valproato, en pacientes adultos y pediátricos (tiempo promedio de detección 21 días; intervalo de 1 a 40).

Aunque hubo un número limitado de reportes, muchos de estos casos resultaron en hospitalización y se informó de al menos una muerte. Los signos y síntomas de este desorden fueron diversos; sin embargo, los pacientes normalmente, aunque no exclusivamente, presentaron fiebre y erupción cutánea, asociadas con la participación de otros sistemas de órganos.

Otras manifestaciones asociadas pueden incluir linfadenopatía, hepatitis, anomalías de la prueba de función hepática, anormalidades hematológicas (p. ej., eosinofilia, trombocitopenia, neutropenia), prurito, nefritis, oliguria, síndrome hepatorenal, artralgia y astenia.

Debido a que el trastorno es variable en su expresión, pueden producirse otros síntomas y signos del sistema de órganos no observados aquí. Si se sospecha esta reacción, debe suspenderse la terapia con valproato y comenzar un tratamiento alternativo.

Aunque se desconoce la existencia de sensibilidad cruzada con otros medicamentos que producen este síndrome, la experiencia entre drogas asociada con hipersensibilidad multiórgano indicaría que sería una posibilidad.

### Información para los pacientes

Los pacientes y guardianes deben ser advertidos que el dolor abdominal, náuseas, vómitos y/o anorexia podrían ser síntomas de pancreatitis y por lo tanto requieren prontamente una evaluación médica adicional.

Debería informarse a los pacientes y guardianes de los signos y síntomas asociados con la encefalopatía hiperamonémica y sugerirles de informar al prescriptor si alguno de estos síntomas se produce.

Ya que el ácido valpróico puede producir depresión de SNC, especialmente cuando se combina con otro depresor del SNC (p. ej., alcohol), los pacientes deben ser advertidos de no participar en actividades peligrosas, tales como conducir un automóvil u operar maquinaria peligrosa, hasta que se sepa que no están somnolientos a causa del medicamento.

Dado que el ácido valpróico ha sido asociado con ciertos tipos de defectos de nacimiento, las pacientes femeninas en edad fértil que consideren el uso del ácido valpróico, deben ser advertidas de los riesgos asociados con el uso del ácido valpróico durante el embarazo.

Existen raros reportes de residuo de la medicación en heces, algunos de los cuales se han observado en pacientes con trastornos gastrointestinales anatómicos (incluyendo ileostomía o colostomía) o funcionales, con tiempos acortados del tránsito GI.

En algunos reportes se han observado residuos de la medicación en el contexto de diarrea.

**Se recomienda verificar los niveles del valproato en plasma, en los pacientes que tienen residuos de la medicación en las heces y deberá vigilarse la**

condición clínica del paciente. Si es clínicamente indicado, podrá considerarse un tratamiento alternativo.

### Uso pediátrico

La experiencia indica que los niños menores de dos años corren un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones mencionadas previamente. Cuando el ácido valpróico se utiliza en este grupo de pacientes, debe utilizarse con extrema precaución y como agente único. Los beneficios de la terapia deben sopesarse contra los riesgos. Por encima de la edad de dos años, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores.

Los niños más pequeños, especialmente aquellos que reciben medicamentos inductores enzimáticos, requerirán grandes dosis de mantenimiento para alcanzar el objetivo total y las concentraciones del ácido valpróico no ligado.

La variabilidad en la fracción libre limita la utilidad clínica del monitoreo de la concentración total del ácido valpróico en suero. La interpretación de las concentraciones del ácido valpróico en niños debe incluir la consideración de factores que afectan el metabolismo hepático y el enlace a las proteínas.

### Uso geriátrico

No se enrolaron pacientes mayores de 65 años en los estudios clínicos doble ciegos prospectivos, de manía asociada con enfermedad bipolar. En un estudio de revisión de casos con 583 pacientes, 72 pacientes (12%) eran mayores de 65 años de edad. Un mayor porcentaje de pacientes mayores de 65 años reportó lesión accidental, infección, dolor, somnolencia y temblores. La interrupción del valproato estuvo asociada ocasionalmente con los dos últimos eventos. No está claro si estos eventos indican riesgos adicionales o si resultan de la enfermedad médica pre-existente y del uso simultáneo de medicación entre estos pacientes.

Un estudio de pacientes de edad avanzada con demencia reveló somnolencia relacionada con la droga e interrupción de la droga debido a la somnolencia. Debe reducirse la dosis inicial en estos pacientes y deben

considerarse reducciones de la dosis o discontinuación del tratamiento en pacientes con somnolencia excesiva.

Riesgo de trastornos de la densidad mineral ósea con el uso a largo plazo, que puede conducir el desarrollo de osteopenia, osteoporosis y fracturas. Durante el tratamiento a largo plazo se recomienda monitorear la densidad mineral ósea del paciente.

**Advertencia sobre excipientes**

**Ácido valpróico 250 mg cápsula blanda:**

Este producto medicinal contiene Propilhidroxibenzoato E216 y Metilhidroxibenzoato E218. Estos pueden causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

**Ácido valpróico 50mg/ml Jarabe:**

Este medicamento contiene 3 g de azúcar por cada 5 mL. Esto debe tenerse en cuenta en pacientes con diabetes mellitus. Pacientes con raros problemas hereditarios de intolerancia a la fructosa, malabsorción glucosagalactosa o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.

**Puede causar daño en los dientes.**

Este medicamento contiene Propilhidroxibenzoato E216 y Metilhidroxibenzoato E218. Esto puede causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

Este medicamento contiene sorbitol solución E420.

Este medicamento contiene color rojo FD&C No 2 E123, Amaranto. Este puede causar reacciones alérgicas.

**Ácido valpróico tabletas de liberación prolongada 250 mg y 50 mg:**

El recubrimiento de la tableta contiene lactosa.

**Ácido valpróico solución inyectable:**

Este medicamento contiene 3.5 mmol (141mg) de Hidróxido de sodio por dosis. Esto debe ser tomado en consideración en los pacientes en dieta

**controlada de Sodio.**

**Este medicamento contiene hidróxido de sodio E524.**

## **Fertilidad, embarazo y lactancia**

### **Embarazo**

**Está contraindicado para el manejo de la migraña durante el embarazo y la lactancia (clasificación X). En el manejo del trastorno bipolar y la epilepsia durante el embarazo, se recomienda utilizarlo solamente si el médico considera que el medicamento es esencial para el control de la patología y donde otras alternativas terapéuticas son inefectivas o están contraindicadas (clasificación D).**

**Ácido valpróico no se debe utilizar en niñas, en mujeres adolescentes, en mujeres en edad fértil y en mujeres embarazadas, a menos que otros tratamientos no sean eficaces o no se toleren. Las mujeres en edad fértil deben utilizar durante el tratamiento un método anticonceptivo eficaz. En mujeres que planean quedarse embarazadas se deben hacer todos los esfuerzos para cambiar a un tratamiento alternativo adecuado antes de la concepción, si fuera posible.**

### **Riesgo de exposición a valproato durante el embarazo**

**Tanto la monoterapia con valproato como la politerapia con valproato, están asociadas a un desenlace anormal del embarazo. Los datos disponibles sugieren que la politerapia antiepiléptica que incluya valproato está asociada con un riesgo mayor de malformaciones congénitas que la monoterapia con valproato.**

### **Malformaciones congénitas**

**El riesgo de malformaciones mayores es más alto que para la población general, para la que el riesgo es del 2-3%. El riesgo es dosis dependiente pero no se ha podido establecer el umbral de dosis por debajo del cual no existe riesgo.**

**Los datos disponibles muestran un aumento de la incidencia de malformaciones menores y mayores. Los tipos de malformaciones más frecuentes incluyen defectos del tubo neural, dismorfismo facial, labio leporino y paladar hendido, craneoestenosis, hipospadias, defectos cardíacos, defectos urogenitales y renales, defectos en las extremidades (que incluye aplasia bilateral del radio), y anomalías múltiples que implican a varios sistemas del organismo.**

Los datos han mostrado que la exposición al valproato en el útero puede tener efectos adversos sobre el desarrollo físico y mental de los niños expuestos. El riesgo parece ser dosis dependiente pero, en base a los datos disponibles, no se puede establecer el umbral de dosis por debajo del cual no existe riesgo. El periodo gestacional exacto de riesgo para estos efectos no está claro y no se puede excluir la posibilidad de riesgo durante todo el embarazo.

Los estudios en niños en edad preescolar expuestos a valproato en el útero muestran que hasta el 30-40% experimentan retrasos en el desarrollo temprano como hablar y caminar más tarde, menor capacidad intelectual, pobre habilidad en el lenguaje (expresivo y comprensivo) y problemas de memoria.

El coeficiente intelectual (CI) medido en niños en edad escolar (6 años) con antecedentes de exposición a valproato en el útero fue una media de 7-10 puntos menor que los niños expuestos a otros antiepilépticos. Aunque no se puede excluir el papel de factores de confusión, existe evidencia en niños expuestos a valproato de que el riesgo de insuficiencia intelectual puede ser independiente de CI materno.

Existen datos limitados de los resultados a largo plazo.

Los datos disponibles muestran que los niños expuestos a valproato en el útero tienen un riesgo mayor de trastornos del espectro autista (aproximadamente tres veces) y autismo infantil (aproximadamente cinco veces) comparado con la población general estudiada. Datos limitados sugieren que los niños expuestos a valproato en el útero pueden tener más posibilidades de desarrollar síntomas de déficit de atención/trastornos de hiperactividad (TDAH).

Si una mujer quiere planear un embarazo

- Durante el embarazo las convulsiones tónico clónicas maternas y el status epileptico con hipoxia pueden dar lugar a un riesgo concreto de muerte para la madre y el feto.
- En mujeres que planean quedar embarazadas o que están embarazadas, se debe reevaluar el tratamiento con valproato.
- En mujeres que planean quedar embarazadas se deben realizar todos los esfuerzos para pasar a un tratamiento alternativo adecuado antes de la concepción, si fuera posible.
- No se debe interrumpir el tratamiento con valproato sin una reevaluación de los beneficios y riesgos del tratamiento con valproato para la paciente por un médico con experiencia en el manejo de la

epilepsia. Si en base a una evaluación cuidadosa de los riesgos y beneficios, se continua el tratamiento con valproato durante el embarazo, se recomienda:

- Utilizar la mínima dosis eficaz y dividir la dosis diaria de valproato en varias dosis pequeñas para tomarlas a lo largo del día. El uso de formulaciones de liberación prolongada es preferible a otras formulaciones para evitar picos altos de concentraciones plasmáticas.
- Suplementos de folato antes del embarazo pueden disminuir el riesgo de defectos del tubo neural comunes a todos los embarazos. Sin embargo, la evidencia disponible no sugiere que prevenga los defectos al nacimiento o las malformaciones debidas a la exposición a valproato.
- Establecer una monitorización prenatal especializada para detectar la posible aparición de defectos del tubo neural u otras malformaciones.

### Riesgo en el neonato

- Se han notificado casos muy raros de síndrome hemorrágico en neonatos de madres que han tomado valproato durante el embarazo. Este síndrome hemorrágico está relacionado con trombocitopenia, hipofibrinogenemia y/o disminución de otros factores de coagulación. También se ha notificado afibrinogenemia, que puede ser mortal. Sin embargo, este síndrome se debe distinguir del descenso de los factores dependientes de vitamina K inducidos por fenobarbital e inductores enzimáticos. Por lo tanto, en neonatos, se deben analizar el recuento de plaquetas, el nivel de fibrinógeno en plasma, las pruebas de coagulación y los factores de coagulación.
- Se han notificado casos de hipoglucemia en neonatos de madres que han tomado valproato durante el tercer trimestre del embarazo.
- Se han notificado casos de hipotiroidismo en neonatos de madres que han tomado valproato durante el embarazo.
- Puede aparecer un síndrome de retirada (como agitación, irritabilidad, hiperexcitabilidad, nerviosismo, hipercinesia, trastornos de la tonicidad, temblor, convulsiones y trastornos de la alimentación) en neonatos cuyas madres han tomado valproato durante el último trimestre del embarazo.

### Lactancia

Valproato se excreta en la leche materna en una concentración entre el 1% y el 10% de los niveles en suero materno. Se han observado trastornos hematológicos en neonatos lactantes/lactantes cuyas madres han estado en tratamiento.

Se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con Ácido valproico teniendo en cuenta los beneficios de la lactancia para el niño y los beneficios del tratamiento para la mujer.

### Fertilidad

Se ha notificado amenorrea, ovarios poliquísticos e incremento de los niveles de testosterona en mujeres que utilizan valproato. La administración de valproato también puede disminuir la fertilidad en hombres. Los casos notificados indican que los trastornos de la fertilidad son reversibles después de la interrupción del tratamiento.

### *Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas*

Ácido valproico actúa sobre el sistema nervioso central y puede producir: somnolencia mareos, alteraciones visuales y disminución de la capacidad de reacción. Estos efectos así como la propia enfermedad hacen que sea recomendable tener precaución a la hora de conducir vehículos o manejar maquinaria peligrosa, especialmente mientras no se haya establecido la sensibilidad particular de cada paciente al medicamento.

### Dosificación y Grupo Etario:

#### Posología

Se debe ajustar la dosis diaria según la edad y el peso corporal; si bien, también se debe tener en cuenta la amplia variabilidad individual de la sensibilidad a valproato.

Debido a que no se ha establecido una correlación satisfactoria entre la dosis diaria, la concentración sérica y el efecto terapéutico, la dosis óptima debe determinarse básicamente con arreglo a la respuesta clínica. Cuando no se consigue un control suficiente de las crisis o se sospecha la presencia de efectos adversos, además de la monitorización clínica puede considerarse la determinación de las concentraciones plasmáticas de ácido valproico. El rango de concentraciones plasmáticas eficaces comunicado fluctúa habitualmente entre 50 y 125 µg/ml (300 - 752µmol/l).

La dosis máxima recomendada es de 60 mg/kg/día. Las modificaciones de las dosis se realizan cada 4 a 7 días. Las dosis de mantenimiento proporcionalmente más altas en niños y adolescentes se deben a que en estos pacientes, los valores de aclaramiento del valproato son más altos.

En pacientes con insuficiencia renal debe tenerse en cuenta la elevación del ácido valpróico libre en plasma y reducir la dosis adecuadamente.

- **Epilepsia:**

La posología media/día a administrar de valproato por vía oral recomendada es:

- Lactantes y niños (28 días a 11 años): 30 mg/kg.
- Adolescentes (>12 años) y adultos (>18 años): 20-30 mg/kg.
- Pacientes de edad avanzada (>65 años): 15-20 mg/kg.

Dosis superiores a las indicadas son necesarias muy rara vez. En ese caso, se deben repartir en 3 tomas diarias y reforzar la vigilancia clínica del paciente.

### Convulsiones parciales complejas

#### Monoterapia (terapia inicial)

Ácido valpróico no se ha estudiado de forma sistemática como terapia inicial. Los pacientes deben iniciar la terapia de 10 a 15 mg / kg / día. La dosificación debe aumentarse en 5 a 10 mg / kg / semana para lograr la respuesta clínica óptima. Generalmente, la respuesta clínica óptima se consigue a dosis diarias por debajo de 60 mg / kg / día. Si la respuesta clínica satisfactoria no se ha logrado, los niveles plasmáticos deben medirse para determinar si están o no en el rango terapéutico generalmente aceptado (50 a 125 mcg / ml).

La probabilidad de trombocitopenia aumenta significativamente con concentraciones plasmáticas de valproato superiores a 110 mcg / ml en mujeres y 135 mcg / ml en hombres. El beneficio de la mejora de control de las convulsiones con dosis más altas debe sopesarse frente a la posibilidad de una mayor incidencia de reacciones adversas.

#### Conversión a monoterapia

Los pacientes deben iniciar la terapia de 10 a 15 mg / kg / día. La dosificación debe aumentarse en 5 a 10 mg / kg / semana para lograr la respuesta clínica óptima. Generalmente, la respuesta clínica óptima se consigue a dosis diarias por debajo de 60 mg / kg / día. Si la respuesta clínica satisfactoria no se ha logrado, los niveles plasmáticos deben medirse para determinar si están o no en el rango terapéutico generalmente aceptado (50-125 mcg / ml).

La dosificación de medicamentos antiepilépticos concomitantes se puede reducir en aproximadamente un 25% cada 2 semanas. Esta reducción puede comenzar al inicio del tratamiento con Ácido valproico, o retrasarla por 1 a 2 semanas si existe una preocupación de que las convulsiones probablemente ocurran con esta reducción. La velocidad y la duración de la abstinencia por la medicación antiepiléptica concomitante puede ser muy variable, y los pacientes deben ser monitorizados estrechamente durante este período para determinar aumento en la frecuencia de las convulsiones.

### Terapia adyuvante

Ácido valproico se puede añadir al régimen del paciente a una dosis de 10 a 15 mg / kg / día. La dosis se puede incrementar en un 5 a 10 mg / kg / semana para lograr la respuesta clínica óptima. Generalmente, la respuesta clínica óptima se consigue a dosis diarias por debajo de 60 mg / kg / día. Si la respuesta clínica satisfactoria no se ha logrado, los niveles plasmáticos debe medirse para determinar si están o no en el rango terapéutico generalmente aceptado (50 a 125 mcg / ml). No recomendación relativa a la seguridad de valproato para su uso a dosis superiores a 60 mg / kg / día se puede hacer. Si el total de dosis diaria es mayor a 250 mg, se debe dar en dosis divididas.

La siguiente tabla es una guía para la dosis diaria inicial de ácido valproico (15 mg/kg/día):

Tabla Guía para la dosis diaria inicial					
Peso del paciente		Dosis diaria total (mg)	Número de cápsulas de 250 mg o cucharadas de jarabe		
(kg)	(lb)		Dosis 1	Dosis 2	Dosis 3
10 - 24.9	22 - 54.9	25	0	0	1
25 - 39.9	55 - 87.9	50	1	0	1
40 - 59.9	88 - 131.9	75	1	1	1
60 - 74.9	132 - 164.9	1,00	1	1	2
75 - 89.9	165 - 197.9	1,25	2	1	2

### Crisis de ausencia simples y complejas

La dosis inicial recomendada es de 15 mg / kg / día. La dosificación debe aumentarse en 5 a 10 mg / kg / semana hasta lograr la respuesta clínica óptima o los efectos secundarios impidan nuevos aumentos. Generalmente, la respuesta clínica óptima se consigue a dosis diarias por debajo de 60 mg / kg / día. Si el total de dosis diaria es mayor a 250 mg, se debe dar en dosis divididas.

No se ha establecido una buena correlación entre dosis diaria, las concentraciones séricas, y el efecto terapéutico. Sin embargo, las

concentraciones séricas de valproato para la mayoría de los pacientes con crisis de ausencia se considera en el rango de 50 a 100 mcg / mL. Algunos pacientes pueden estar controlados con concentraciones séricas más bajas o más altas.

Los fármacos antiepilépticos no deben interrumpirse abruptamente en pacientes en los que se administra el medicamento para prevenir crisis mayores, debido a la fuerte posibilidad de precipitar el estado epiléptico con hipoxia concurrente y amenaza para la vida.

Para la administración intravenosa:

La posología media/día a administrar de valproato recomendada es:

- **Adolescentes (>12 años) y adultos (>18 años):**  
En pacientes con tratamiento instaurado por vía oral, se administrará Ácido valpróico solución inyectable en perfusión continua, de 4 a 6 horas después de la toma oral, siguiendo la misma pauta posológica ya establecida, a un ritmo de perfusión entre 0,5 y 1 mg/kg/h. En el resto de pacientes, administrar el preparado en forma de inyección lenta (3-5 minutos), a razón de 15 mg/kg de peso corporal, para continuar después de 30 minutos con una perfusión continua a 1 mg/kg/h hasta un máximo de 25 mg/kg.
- **Lactantes y niños (28 días a 11 años): 20-30 mg/kg.**
- **Ancianos (>65 años): 15-20 mg/kg.**

La terapia oral debe reemplazar a la intravenosa tan pronto como sea posible.

- **Manía:**

Se recomienda dosis inicial de 750 mg/día en dosis dividida. La dosis debe ser aumentada hasta alcanzar la menor dosis terapéutica que produce el efecto clínico deseado o el rango de concentraciones plasmáticas deseado.

- **Profilaxis de migraña**

Ácido valpróico está indicado en la profilaxis de migraña en adultos. La dosis de inicio recomendada es de 250 mg dos veces al día. Algunos pacientes pueden beneficiarse de dosis superiores a 1000 mg/día. En estudios clínicos, no se ha evidenciado que dosis superiores produzcan mayor eficacia.

## Recomendación general de la dosificación:

### Población geriátrica

Debido a una disminución del aclaramiento del valproato no unido y posiblemente una mayor sensibilidad a la somnolencia en los ancianos, la dosis inicial debe ser reducida en estos pacientes. La dosis debe aumentarse de forma más lenta y con un seguimiento regular de la ingesta de líquidos y alimentos, deshidratación, somnolencia y otras reacciones adversas. La reducción de la dosis o la interrupción del valproato se debe considerar en pacientes con disminución en la ingesta de alimento o líquidos y en pacientes con somnolencia excesiva. La dosis terapéutica debería lograrse teniendo en cuenta, la tolerabilidad y la respuesta clínica.

### Población pediátrica

En niños menores de 10 años se considera más apropiada la administración de la presentación de ácido valproico solución oral o suspensión oral o jarabe.

### Reacciones adversas relacionadas con la dosis

La frecuencia de efectos adversos (en particular la elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia) puede ser relacionada con la dosis. La probabilidad de trombocitopenia parece aumentar de manera significativa con concentraciones totales de valproato de  $\geq 110$  mcg / ml (mujeres) o  $\geq 135$  mcg / ml (hombres). La mejoría del efecto terapéutico con dosis más altas debe sopesarse, frente a la posibilidad de una mayor incidencia de reacciones adversas.

### Irritación gastrointestinal

Los pacientes que experimentan irritación gastrointestinal pueden beneficiarse de la administración del medicamento con el alimento o con el incremento lento de la dosis desde un nivel bajo inicial.

### Forma de administración:

Los comprimidos se deben tragar enteros sin masticar ni triturar con ayuda de un poco de agua en 1 ó 2 tomas, preferentemente en el curso de las comidas. La solución oral se puede tomar en medio vaso de agua azucarada o no, pero nunca con bebidas carbonatadas, y preferentemente durante el curso de las comidas.

**En ningún caso se administrará ácido valproico solución inyectable por vía distinta a la intravenosa.**

Reconstituir la preparación inyectando en la ampolla el solvente, esperar a que se disuelva y después extraer la cantidad deseada.

La preparación deberá reconstituirse inmediatamente antes del empleo y las soluciones para perfusión que contengan valproato deberán utilizarse en las 24 horas siguientes. Si la totalidad de la preparación inicial no es utilizada, la fracción restante de producto no deberá volverse a utilizar.

Ácido valpróico solución inyectable se administrará en inyección intravenosa lenta (3 min) o en perfusión. En caso de que se estén administrando otras sustancias en perfusión, no utilizar la misma vía.

#### Vía de Administración:

Oral

Intravenosa

#### Interacciones:

##### Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

**Neurolépticos, inhibidores de la MAO, antidepresivos y benzodiazepinas**

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

##### Fenobarbital

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

##### Primidona

Ácido valpróico aumenta las concentraciones plasmáticas de primidona con intensificación de sus efectos adversos (como sedación); estos síntomas desaparecen en el tratamiento a largo plazo. Se recomienda vigilancia clínica, sobre todo al comienzo del tratamiento de combinación, reducir

inmediatamente la dosis de primidona si apareciera sedación, y determinar las concentraciones plasmáticas de primidona siempre que proceda.

#### Fenitoína

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

#### Carbamazepina

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

#### Lamotrigina

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

#### Zidovudina

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

#### Nimodipino

En uso concomitante, el nivel de nimodipino puede incrementarse significativamente por inhibición metabólica.

#### Etosuximida

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

#### Felbamato

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

### Rufinamida

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

### Propofol

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

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

### Efectos de otros fármacos sobre ácido valpróico

#### Fenitoína, fenobarbital y carbamazepina

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

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

#### Felbamato

La combinación de felbamato y valproato disminuye el aclaramiento de ácido valpróico de un 22% a 50% y consecuentemente incrementa las concentraciones plasmáticas de ácido valpróico. Por ello deben monitorizarse los niveles de valproato.

#### Mefloquina

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

### **Warfarina y ácido acetil salicílico**

El uso concomitante de valproato sódico y anticoagulantes (warfarina) o ácido acetilsalicílico puede incrementar la tendencia a hemorragia. El ácido acetil salicílico reduce además la unión a proteínas plasmáticas del ácido valpróico pudiendo aumentar las concentraciones séricas libres de valproato. Por lo tanto es recomendable una vigilancia regular de la coagulación sanguínea. El valproato sódico y el ácido acetilsalicílico no deben administrarse conjuntamente en casos de fiebre y dolor, principalmente en bebés y niños.

### **Cimetidina, fluoxetina o eritromicina**

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

### **Alcohol**

Es posible que medicamentos potencialmente hepatotóxicos, incluyendo el alcohol, puedan exacerbar la toxicidad hepática.

### **Carbapenems**

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

### **Rifampicina**

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

### **Inhibidores de la proteasa**

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

### **Colestiramina**

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

### **Otras interacciones**

### Topiramato o acetazolamina

La administración concomitante de valproato y topiramato o acetazolamina se ha asociado con encefalopatía y/o hiperamonemia. En pacientes tratados con estos dos fármacos, deben monitorizarse cuidadosamente los signos y síntomas de encefalopatía hiperamonémica, La administración concomitante de topiramato con valproato también se ha asociado con hipotermia en pacientes que han tolerado cualquiera de los dos fármacos. Puede ser prudente examinar los niveles de amoníaco en sangre en pacientes en los que se ha informado el inicio de la hipotermia.

### Quetiapina

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

### Anticonceptivos hormonales

Habitualmente, el valproato carece de efecto inductor enzimático; en consecuencia, no reduce la eficacia de agentes estroprogestagénicos en mujeres que toman anticonceptivos hormonales.

### Interacción con pruebas de laboratorio

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

### Efectos Adversos:

Las reacciones adversas más frecuentemente descritas son las molestias gastrointestinales (dolor, náuseas y diarrea) que suelen ocurrir al comienzo del tratamiento aunque normalmente desaparecen a los pocos días de discontinuar el tratamiento. Puede tener lugar un incremento de peso. Por lo que el aumento del peso deberá estar estrechamente controlado, ya que puede ser un factor de riesgo en el síndrome del ovario poliquístico. Se han observado casos graves (e incluso mortales) de daño hepático, particularmente en niños tratados con dosis altas o en combinación con otros antiépilépticos.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia (muy frecuentes:  $\geq 1/10$ ; frecuentes:  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ; poco frecuentes:  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ; raras:  $\geq 1/10.000$  a

<1/1.000; muy raras: <1/10.000; frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

**Trastornos congénitos, familiares y genéticos:**

**Frecuencia no conocida: trastornos del espectro autista, malformaciones congénitas y trastornos del desarrollo.**

**Trastornos de la sangre y del sistema linfático:**

**Frecuentes: anemia, trombocitopenia.**

**Poco frecuentes: pancitopenia, leucopenia.**

**Raras: insuficiencia de la médula ósea incluyendo aplasia pura de células rojas, agranulocitosis, anemia macrocítica, macrocitosis.**

**Exploraciones complementarias:**

**Raras: disminución de los factores de coagulación (al menos uno), pruebas de coagulación anómalas (como tiempo de protrombina prolongado, tiempo de trombotestina parcial activada prolongado, tiempo de trombina prolongado, INR prolongado, déficit de biotina/déficit de biotinidasa.**

**Frecuencia no conocida: debido a que el valproato se excreta principalmente a través del riñón, parcialmente en forma de cuerpos cetónicos. La prueba de eliminación de de cuerpos cetónicos puede dar falsos positivos en pacientes diabéticos.**

**Trastornos del sistema nervioso:**

**Muy Frecuentes: temblor**

**Frecuentes: trastornos extrapiramidales, estupor\*, somnolencia, convulsiones\*, fallo de memoria, dolor de cabeza, nistagmo, mareo (tras la inyección intravenosa, puede aparecer mareo al cabo de unos minutos y por lo general se resuelve espontáneamente en pocos minutos).**

**Poco frecuentes: coma\*, encefalopatía\*, letargo\*, parkinsonismo reversible, ataxia, parestesia, agravamiento de las convulsiones.**

**Raras: demencia reversible asociada a atrofia cerebral reversible, trastorno cognitivo.**

**\* Se han descrito unos pocos casos de estupor y letargia, que han conducido en ocasiones a coma transitorio (encefalopatía); se trataba de casos aislados o asociados a un aumento de la aparición de crisis convulsivas durante el tratamiento, atenuándose tras la suspensión del tratamiento o la reducción de la dosis. Estos casos han sido descritos con mayor frecuencia durante un tratamiento combinado (en particular con fenobarbital o topiramato) o tras un incremento súbito de las dosis de valproato.**

**Trastornos del oído y laberinto:**

**Frecuentes: sordera.**

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:**  
**Poco frecuentes: derrame pleural.**

**Trastornos gastrointestinales:**

**Muy frecuentes: náuseas\*.**

**Frecuentes: vómitos, trastorno gingival (principalmente hiperplasia gingival), estomatitis, dolor en la parte superior del abdomen, diarrea aparece frecuentemente en algunos pacientes al comienzo del tratamiento y desaparece normalmente después de unos pocos días, sin interrumpir el tratamiento.**

**\* También observadas unos minutos después de la inyección intravenosa y que resuelven espontáneamente en pocos minutos.**

**Poco frecuentes: pancreatitis que puede llegar a ser mortal.**

**Trastornos renales y urinarios:**

**Poco frecuentes: insuficiencia renal.**

**Raras: enuresis, nefritis tubulointersticial, síndrome de Fanconi reversible aunque el mecanismo de acción sigue siendo desconocido.**

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:**

**Frecuentes: enfermedades de las uñas y del lecho ungueal, hipersensibilidad, alopecia transitoria y/o relacionada con la dosis.**

**Poco frecuentes: angioedema, erupción, trastornos del pelo (como textura anormal, cambios de color, crecimiento anormal del pelo).**

**Raras: necrosis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, Síndrome DRESS (Síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos).**

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:**

**Poco frecuente: se han notificado casos de disminución de la densidad ósea, osteopenia, osteoporosis y fracturas en pacientes en tratamiento prolongado con Ácido valproico.**

**El mecanismo por el cual Ácido valproico afecta al metabolismo óseo se desconoce.**

**Raros: lupus eritematoso sistémico, rabdomiólisis.**

**Trastornos endocrinos:**

**Poco frecuentes: Síndrome de Secreción Inadecuada de la Hormona Antidiurética (SIADH), hiperandrogenismo (hirsutismo, virilización, acné, alopecia de patrón masculino y/o andrógenos elevados).**

**Raras: hipotiroidismo.**

#### Trastornos del metabolismo y la nutrición:

**Frecuentes:** hiponatremia, aumento de peso\*.

\* al tratarse de un factor de riesgo para el síndrome del ovario poliquístico debe ser monitorizado cuidadosamente.

**Raras:** obesidad, hiperamonemia\*.

\* Casos de hiperamonemia aislada y moderada, que no se acompaña de alteraciones en las pruebas de función hepática, y que no debe ser motivo para suspender el tratamiento. Asimismo, se ha notificado hiperamonemia asociada a síntomas neurológicos. En estos casos, debe considerarse la realización de exploraciones adicionales.

#### Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos):

**Raras:** síndrome mielodisplásico.

#### Trastornos vasculares:

**Frecuentes:** hemorragia.

**Poco frecuentes:** vasculitis.

#### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

**Poco frecuentes:** hipotermia, edema periférico no grave.

#### Trastornos hepatobiliares:

**Frecuentes:** lesión hepática.

#### Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

**Frecuentes:** dismenorrea.

**Poco frecuente:** amenorrea.

**Raras:** infertilidad masculina, ovario poliquístico.

#### Trastornos psiquiátricos

**Frecuentes:** estado de confusión, alucinaciones, agresividad\*, agitación\*, trastornos de la atención\*

**Raras:** comportamiento anormal\*, hiperactividad psicomotora\*, trastornos del aprendizaje\*.

\*Estas reacciones adversas han sido principalmente observadas en la población pediátrica.

#### Condición de Venta:

**Con fórmula facultativa.**

### 3.1.14. MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES

#### 3.1.14.1 SERETIDE DISKUS 50/100 SERETIDE DISKUS 50/250 SERETIDE DISKUS 50/500

Expediente : 19902534/ 20013309/ 19902533  
Radicado : 2016178638/2017090025/ 2016178639 / 2017090027 / 2016178640  
/ 2017090029  
Fecha : 13/12/2016  
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

#### Composición:

- Cada suspensión para inhalación contiene 50mcg de Salmeterol y 100mg de Propionato de Fluticasona
- Cada suspensión para inhalación contiene 50mcg de Salmeterol y 250mg de Propionato de Fluticasona
- Cada suspensión para inhalación contiene 50mcg de Salmeterol y 500mg de Propionato de Fluticasona

Forma Farmacéutica: Polvo para Inhalación

#### Indicaciones:

Asma (enfermedad obstructiva reversible de las vías aéreas)

Seretide® está indicado en el tratamiento regular del asma (enfermedad obstructiva reversible de las vías aéreas. Esto podría incluir:

- Pacientes que reciban un tratamiento eficaz de mantenimiento con dosis de agonistas beta de acción prolongada y corticoesteroides inhalados.
- Pacientes sintomáticos que se encuentren actualmente bajo tratamiento con algún corticoesteroide inhalado.
- Pacientes bajo tratamiento periódico con algún broncodilatador que requieran corticoesteroides inhalados.
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

Seretide® está indicado para el tratamiento regular de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), tal como bronquitis crónica y enfisema

#### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento o a cualquiera de sus componentes, enfermedades micóticas, bacterianas y virales del tracto respiratorio.

Contraindicaciones: Seretide se contraíndica en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes.

Precauciones y advertencias: La formulación seretide accuhaler/diskus no debe utilizarse para mitigar síntomas agudos, para los cuales se requiere un agente broncodilatador de rápida acción y corta duración (p.ej., salbutamol). Se debe aconsejar a los pacientes que tengan disponible su medicamento de rescate en todo momento. El uso más frecuente de agentes broncodilatadores de acción corta, para aliviar los síntomas, indica un deterioro en el control de la enfermedad. Por tanto, los pacientes deberán ser evaluados por un médico.

El deterioro súbito y progresivo en el control del asma es potencialmente mortal, por lo cual los pacientes deberán ser evaluados por un médico. Se deberá contemplar un aumento en la dosificación de la terapia corticoesteroide. Además, cuando el régimen posológico actual de seretide® haya sido incapaz de proporcionar un control adecuado del asma, el paciente deberá ser evaluado por un médico.

Debido al riesgo de exacerbaciones, el tratamiento con seretide® no deberá suspenderse de manera abrupta en pacientes asmáticos; el régimen posológico deberá reducirse gradualmente bajo la supervisión de un médico. En pacientes que padezcan EPOC, la suspensión de la terapia podría asociarse con una descompensación sintomática, por lo cual deberá ser supervisada por un médico.

En los estudios realizados en pacientes con EPOC que recibieron tratamiento con seretide®, se produjo un aumento en la tasa de notificaciones de neumonía. los médicos deberán instituir una vigilancia continua para evitar el posible desarrollo de neumonía en pacientes que padezcan EPOC, ya que las características clínicas de la neumonía suelen coincidir con la exacerbación de la enfermedad.

Al igual que con todos los medicamentos inhalados que contienen corticoesteroides, seretide® debe administrarse con precaución a pacientes que padezcan tuberculosis pulmonar activa o latente.

seretide® debe administrarse con precaución a pacientes con tirotoxicosis.

En algunas ocasiones se pueden observar efectos cardiovasculares, como aumentos en la tensión arterial sistólica y frecuencia cardíaca, con todos los fármacos simpaticomiméticos, especialmente cuando se administran a dosis superiores a las terapéuticas. Por esta razón, seretide® debe administrarse con precaución a los pacientes que padezcan enfermedades cardiovasculares preexistentes.

Con todos los fármacos simpaticomiméticos que se administran a dosis terapéuticas más altas, existe la posibilidad de que se produzca un decremento transitorio en las concentraciones séricas de potasio. Por tanto, seretide® debe administrarse con precaución a pacientes que sean propensos a desarrollar bajas concentraciones séricas de potasio.

Es posible que se produzcan efectos sistémicos con cualquier corticoesteroide inhalado, especialmente a dosis altas prescritas durante periodos prolongados; hay una probabilidad mucho mayor de que estos efectos se produzcan al administrar corticoesteroides orales. Entre los posibles efectos sistémicos se incluyen síndrome de cushing, características cushingoides, deterioro suprarrenal, crecimiento retardado en niños y adolescentes, disminución en la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma. Por tanto, en pacientes que padezcan asma, es importante que se ajuste la dosificación de corticoesteroides inhalados a la dosis más baja con la cual se mantenga un control eficaz.

En situaciones optativas y de urgencia que puedan producir estrés, siempre debe tenerse presente la posibilidad de que se produzca un deterioro en la respuesta suprarrenal y contemplarse un tratamiento adecuado con corticoesteroides.

Se recomienda vigilar periódicamente la estatura de los niños que se encuentren bajo tratamiento prolongado con corticoesteroides inhalados.

Debido a un posible deterioro en la respuesta suprarrenal, los pacientes transferidos de una terapia con esteroides orales, a un tratamiento con propionato de fluticasona inhalado, deben recibir un cuidado especial. Además, se debe vigilar periódicamente su función corticosuprarrenal.

Después de introducir la terapia con propionato de fluticasona inhalado, se deberá suspender la terapia sistémica en forma gradual y exhortar a los pacientes a que porten una tarjeta de alerta que indique la posible necesidad de terapia adicional con esteroides en situaciones de estrés.

En muy raras ocasiones, se han producido notificaciones de aumentos en las concentraciones de glucemia. Esto deberá tomarse en cuenta cuando el medicamento se prescriba a pacientes con antecedentes de diabetes mellitus.

Durante su uso posterior a la comercialización, se han producido notificaciones de interacciones medicamentosas clínicamente significativas en pacientes que reciben tratamiento concomitante con propionato de fluticasona y ritonavir, dando como resultado efectos relacionados con la administración de corticoesteroides sistémicos, incluyendo síndrome de cushing y deterioro suprarrenal. Por tanto, se debe evitar el uso concomitante de propionato de fluticasona y ritonavir, a menos

que el beneficio potencial para el paciente exceda el riesgo de experimentar efectos secundarios relacionados con la administración de corticoesteroides sistémicos.

La información proveniente de un estudio a gran escala realizado en estados unidos (smart), el cual comparó la seguridad de serevent® (un componente de seretide®) o de placebo, cuando fueron administrados en forma adicional a la terapia regular del paciente, mostró un incremento significativo en el número de muertes relacionadas con el asma en el grupo de pacientes que se encontraban recibiendo terapia con serevent®. La información de este estudio, sugiere que los pacientes afro-americanos bajo terapia con serevent®, podrían encontrarse bajo un riesgo mayor de desarrollar eventos respiratorios graves relacionados con el medicamento en comparación con los pacientes a los que se administró placebo. Se desconoce si este incremento se debió a factores farmacogenéticos o a otros factores. El estudio smart no fue diseñado para determinar si el uso concurrente de corticoesteroides inhalados modifica el riesgo de experimentar muerte relacionada con el asma.

En un estudio sobre interacciones medicamentosas, se observó que el uso concomitante de ketoconazol sistémico incrementa el grado de exposición a serevent®. Esto podría ocasionar una prolongación en el intervalo QTC. Se debe tener cuidado al coadministrar potentes inhibidores de la isoenzima cyp3a4 (p.ej., ketoconazol) con serevent®.

Como ocurre con otras terapias inhaladas, puede ocurrir broncoespasmo paradójico con un aumento inmediato de las sibilancias después de la dosificación. Esto debe tratarse inmediatamente con la administración de un broncodilatador inhalado de efecto rápido y corto. salmeterol-fp accuhaler/diskus o evohaler debe discontinuarse inmediatamente, se debe evaluar al paciente e instituir una terapia alternativa si fuera necesario.

Se han reportado reacciones adversas del tratamiento farmacológico con agonistas beta-2, tales como temblor, palpaciones subjetivas y cefalea, pero tienden a ser transitorias y a disminuir con la regularización de la terapia.

### Solicitud

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta a los Autos No. 2017005513, 201700551, 2017005512 emitidos mediante Acta No. 07 de 2017, numeral 3.4.18, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para los productos de la

### referencia:

- Modificación de Contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación de Interacciones
- Modificación de Propiedades Farmacológicas
- Inserto versión GDS34/IP118 de fecha 19 de Mayo de 2016
- Información para prescribir versión GDS34/IP119 de fecha 19 de Mayo de 2016

## Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias

### Contraindicaciones

Seretide se contraindica en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes.

### Advertencias y Precauciones

La formulación Seretide Accuhaler/Diskus no debe utilizarse para mitigar síntomas agudos, para los cuales se requiere un agente broncodilatador de rápida acción y corta duración (p.ej., salbutamol). Se debe aconsejar a los pacientes que tengan disponible su medicamento de rescate en todo momento.

El uso más frecuente de agentes broncodilatadores de acción corta, para aliviar los síntomas, indica un deterioro en el control de la enfermedad. Por tanto, los pacientes deberán ser evaluados por un médico.

El deterioro súbito y progresivo en el control del asma es potencialmente mortal, por lo cual los pacientes deberán ser evaluados por un médico. Se deberá contemplar un aumento en la dosificación de la terapia corticoesteroide. Además, cuando el régimen posológico actual de Seretide haya sido incapaz de proporcionar un control adecuado del asma, el paciente deberá ser evaluado por un médico.

Debido al riesgo de exacerbaciones, el tratamiento con Seretide no deberá suspenderse de manera abrupta en pacientes asmáticos; el régimen posológico deberá reducirse gradualmente bajo la supervisión de un médico. En pacientes que padezcan EPOC, la suspensión de la terapia podría asociarse con una descompensación sintomática, por lo cual deberá ser supervisada por un médico.

# En los estudios realizados en pacientes con EPOC que recibieron tratamiento con SERETIDE, se produjo un aumento en la tasa de notificaciones de neumonía (véase Efectos Adversos). Los médicos deberán instituir una vigilancia continua para evitar el posible desarrollo de neumonía en pacientes que padezcan EPOC, ya que las características clínicas de la neumonía suelen coincidir con la **exacerbación de la enfermedad**.

Al igual que con todos los medicamentos inhalados que contienen corticoesteroides, Seretide debe administrarse con precaución a pacientes que padezcan tuberculosis pulmonar activa o latente.

Seretide debe administrarse con precaución a pacientes con tirotoxicosis.

En algunas ocasiones se pueden observar efectos cardiovasculares, como aumentos en la tensión arterial sistólica y frecuencia cardíaca, con todos los fármacos simpaticomiméticos, especialmente cuando se administran a dosis superiores a las terapéuticas. Por esta razón, SERETIDE debe administrarse con precaución a los pacientes que padezcan enfermedades cardiovasculares preexistentes.

Con todos los fármacos simpaticomiméticos que se administran a dosis terapéuticas más altas, existe la posibilidad de que se produzca un decremento transitorio en las concentraciones séricas de potasio. Por tanto, SERETIDE debe administrarse con precaución a pacientes que sean propensos a desarrollar bajas concentraciones séricas de potasio.

Es posible que se produzcan efectos sistémicos con cualquier corticoesteroide inhalado, especialmente a dosis altas prescritas durante periodos prolongados; hay una probabilidad mucho mayor de que estos efectos se produzcan al administrar corticoesteroides orales (véase Sobredosis). Entre los posibles efectos sistémicos se incluyen síndrome de Cushing, características Cushingoides, deterioro suprarrenal, crecimiento retardado en niños y adolescentes, disminución en la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma. Por tanto, en pacientes que padezcan asma, es importante que se ajuste la dosificación de corticoesteroides inhalados a la dosis más baja con la cual se mantenga un control eficaz.

En situaciones optativas y de urgencia que puedan producir estrés, siempre debe tenerse presente la posibilidad de que se produzca un deterioro en la respuesta suprarrenal y contemplarse un tratamiento adecuado con corticoesteroides.

Se recomienda vigilar periódicamente la estatura de los niños que se encuentren bajo tratamiento prolongado con corticoesteroides inhalados.

Debido a un posible deterioro en la respuesta suprarrenal, los pacientes transferidos de una terapia con esteroides orales, a un tratamiento con propionato de fluticasona inhalado, deben recibir un cuidado especial. Además, se debe vigilar periódicamente su función corticosuprarrenal.

Después de introducir la terapia con propionato de fluticasona inhalado, se deberá **suspender la terapia sistémica en forma gradual y exhortar a los pacientes a que**

porten una tarjeta de alerta que indique la posible necesidad de terapia adicional con esteroides en situaciones de estrés.

En muy raras ocasiones, se han producido notificaciones de aumentos en las concentraciones de glucemia (véase Efectos Adversos). Esto deberá tomarse en cuenta cuando el medicamento se prescriba a pacientes con antecedentes de diabetes mellitus.

Durante su uso posterior a la comercialización, se han producido notificaciones de interacciones medicamentosas clínicamente significativas en pacientes que reciben tratamiento concomitante con propionato de fluticasona y ritonavir, dando como resultado efectos relacionados con la administración de corticoesteroides sistémicos, incluyendo síndrome de Cushing y deterioro suprarrenal. Por tanto, se debe evitar el uso concomitante de propionato de fluticasona y ritonavir, a menos que el beneficio potencial para el paciente exceda el riesgo de experimentar efectos secundarios relacionados con la administración de corticoesteroides sistémicos.

En un estudio sobre interacciones medicamentosas, se observó que el uso concomitante de ketoconazol sistémico incrementa el grado de exposición a SEREVENT. Esto podría ocasionar una prolongación en el intervalo QTc. Se debe tener cuidado al coadministrar potentes inhibidores de la isoenzima CYP3A4 (p.ej., ketoconazol) con SEREVENT.

[# Esta información deberá ser incluida también en el marbete local en aquellos mercados en los que se encuentre aprobada la indicación para EPOC].

Como ocurre con otras terapias inhaladas, puede ocurrir broncoespasmo paradójico con un aumento inmediato de las sibilancias después de la dosificación. Esto debe tratarse inmediatamente con la administración de un broncodilatador inhalado de efecto rápido y corto. Salmeterol-FP Accuhaler/Diskus o Evohaler debe discontinuarse inmediatamente, se debe evaluar al paciente e instituir una terapia alternativa si fuera necesario.

Se han reportado reacciones adversas del tratamiento farmacológico con agonistas beta-2, tales como temblor, palpaciones subjetivas y cefalea, pero tienden a ser transitorias y a disminuir con la regularización de la terapia.

Nuevas interacciones:

Se debe evitar el uso de agentes betabloqueadores, tanto selectivos como no selectivos, a menos que existan razones convincentes para su uso.

En circunstancias normales, se alcanzan concentraciones plasmáticas bajas de propionato de fluticasona, después de la dosificación por inhalación, debido al

amplio metabolismo de primer paso y al alto grado de depuración sistémica mediados por la isoenzima 3A4 del citocromo P450 en el intestino e hígado. Por tanto, es improbable que se produzcan interacciones medicamentosas, clínicamente significativas, mediadas por el propionato de fluticasona.

En un estudio sobre interacciones medicamentosas, realizado en sujetos sanos, se demostró que el ritonavir (un inhibidor altamente potente de la isoenzima 3A4 del citocromo P450) es capaz de aumentar significativamente las concentraciones plasmáticas de propionato de fluticasona, dando como resultado una evidente reducción en las concentraciones séricas de cortisol. Durante su uso posterior a la comercialización, se han producido notificaciones de interacciones medicamentosas clínicamente significativas en pacientes que reciben tratamiento concomitante con propionato de fluticasona intranasal o inhalado y ritonavir, dando como resultado efectos relacionados con la administración de corticoesteroides sistémicos, incluyendo síndrome de Cushing y deterioro suprarrenal. Por tanto, se debe evitar el uso concomitante de propionato de fluticasona y ritonavir, a menos que el beneficio potencial para el paciente exceda el riesgo de experimentar efectos secundarios relacionados con la administración de corticoesteroides sistémicos.

Los estudios han demostrado que otros agentes inhibidores de la isoenzima 3A4, del citocromo P450, producen aumentos insignificantes (eritromicina) y leves (ketoconazol) en la exposición sistémica al propionato de fluticasona, sin reducciones evidentes en las concentraciones séricas de cortisol. Sin embargo, se recomienda tener cuidado al coadministrar inhibidores potentes de la isoenzima 3A4 del citocromo P450 (p.ej., ketoconazol), ya que existe un riesgo de que aumente el grado de exposición sistémica al propionato de fluticasona.

La coadministración de ketoconazol y Serevent produce un aumento significativo en el grado de exposición plasmática al salmeterol (1.4 veces la C<sub>max</sub> y 15 veces el AUC), lo cual podría ocasionar una prolongación en el intervalo QTc.

## Propiedades farmacológicas

Estudio Multicéntrico de Investigación de Salmeterol en Asma (SMART por sus siglas en inglés)

El Estudio Multicéntrico de Investigación de Salmeterol en Asma (SMART) fue un estudio de 28 semanas realizado en US que evaluó la seguridad de salmeterol comparado con placebo agregado a la terapia usual en sujetos adultos y adolescentes. Aunque no hubo diferencias significativas en el objetivo primario de número combinado de muertes por causa respiratorias y situaciones de riesgo de

muerte por causa respiratoria, el estudio mostró un significativo aumento en las muertes relacionadas con asma en pacientes recibiendo salmeterol (13 muertes en 13,176 pacientes tratados con salmeterol versus 3 muertes en 13,179 pacientes con placebo). El estudio no fue diseñado para evaluar el impacto del uso concomitante de corticoesteroides inhalados.

### Seguridad y eficacia de salmeterol-PF versus PF solo en asma

Se condujeron dos estudios multicéntricos de 26 semanas para comparar la seguridad y eficacia de salmeterol-PF versus PF solo, uno en sujetos adultos y adolescentes (estudio AUSTRI), y el otro en sujetos pediátricos de 4-11 años de edad (estudio VESTRI). En ambos estudios, los sujetos randomizados tuvieron asma moderada a grave persistente con historia de hospitalizaciones relacionadas con asma o exacerbación de asma durante año previo. El objetivo primario de cada estudio fue determinar si la adición de LABA a la terapia de ICS (salmeterol-PF) no es inferior a ICS (PF) solo en términos de riesgo de eventos de asma graves relacionados (hospitalización relacionada con asma, entubación endotraqueal, y muerte). Un objetivo de eficacia secundario de estos estudios fue evaluar si ICS/LABA (salmeterol-PF) fue superior a la terapia con ICS solo (PF) en términos de exacerbación grave de asma (definida como deterioro del asma requiriendo del uso de corticoesteroides sistémicos durante al menos 3 días o una hospitalización o una visita para atención en urgencias debido a que su asma requirió corticoesteroides sistémicos).

Un total de 11,679 y 6,208 sujetos fueron aleatorizados y recibieron tratamiento en los estudios AUSTRI y VESTRI, respectivamente. Para el objetivo primario de seguridad, se logró la no inferioridad en ambos estudios (véase la Tabla siguiente). Eventos Graves Relacionados con Asma en los Estudios de 26 Semanas AUSTRI y VESTRI	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-PF (n = 5,834)	P Solo (n = 5,845)	Salmeterol-PF (n = 3,107)	PF Solo (n = 3,101)
Objetivo Compuesto (Hospitalización relacionada con asma, intubación endotraqueal, o muerte)	34 (0.6%)	33 (0.6%)	27 (0.9%)	21 (0.7%)
Índice de Riesgo Salmeterol-PF/PF (95% IC)	1.029 (0.638-1.662) <sup>a</sup>		1.285 (0.726-2.272) <sup>b</sup>	
Muerte	0	0	0	0
Hospitalización relacionada con asma	34	33	27	21
Intubación endotraqueal	0	2	0	0

<sup>a</sup> Si la estimación del IC 95 % superior resultante para el riesgo relativo fue menor de 2.0, entonces se concluyó la no inferioridad.

<sup>b</sup> Si la estimación del IC 95 % superior resultante para el riesgo relativo fue menor de 2.675, entonces se concluyó la no inferioridad.

Para el objetivo secundario de eficacia, se observó en ambos estudios reducción del tiempo para la primera exacerbación del asma para salmeterol-PF en

comparación con PF, sin embargo solamente en AUSTRI fue estadísticamente significativo:

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-PF (n = 5,834)	PF Solo (n = 5,845)	Salmeterol-PF (n = 3,107)	FP Solo (n = 3,101)
Número de sujetos con una exacerbación de asma	480 (8%)	597 (10%)	265 (9%)	309 (10%)
Índice de Riesgo Salmeterol-PF/PF (95% IC)	0.787 (0.698, 0.888)		0.859 (0.729, 1.012)	

#### Estudio de doce meses

En un estudio a gran escala de doce meses de duración (Logrando un Control Óptimo del Asma [Gaining Optimal Asthma Control], GOAL), realizado en 3416 pacientes asmáticos, se compararon los perfiles de eficacia y seguridad de SERETIDE frente a una monoterapia con un corticoesteroide inhalado, en lo concerniente al logro de niveles predefinidos de control del asma. El régimen de tratamiento se aumentó progresivamente cada 12 semanas, hasta que se logró un **Control total** o se alcanzó la dosis más alta del fármaco del estudio. Uno de los requisitos era que el control se mantuviera durante cuando menos 7 de las últimas 8 semanas de tratamiento. En el estudio se demostró que:

- 71% de los pacientes tratados con SERETIDE logró un asma **Bien controlada**, en comparación con 59% de los pacientes tratados con la monoterapia con corticoesteroides inhalados.
- 41% de los pacientes tratados con SERETIDE logró un **Control total** del asma, en comparación con 28% de los pacientes tratados con la monoterapia con corticoesteroides inhalados.

Estos efectos se observaron en una etapa más temprana del tratamiento con SERETIDE, en comparación con la monoterapia con corticoesteroides inhalados, y a una dosificación más baja del corticoesteroide inhalado.

En el estudio GOAL también se demostró que:

- La tasa de exacerbaciones fue 29% más baja con el tratamiento con SERETIDE que con la monoterapia con corticoesteroides inhalados.

- El logro de un asma 'Bien controlada' y 'Totalmente controlada' mejoró la Calidad de Vida (CdV). El 61% de los pacientes notificó un deterioro mínimo o nulo en la CdV, cuantificado mediante un cuestionario específico para evaluar la calidad de vida de los pacientes asmáticos, después de administrar el tratamiento con SERETIDE, en comparación con un 8% en la línea basal.

#Asma bien controlada; 2 días o menos con síntomas de valor mayor a 1 (definiendo síntomas con valor de 1 como 'síntomas durante un corto periodo durante el día'), uso de agonistas beta<sub>2</sub> de corta acción (ABCDa) durante menos de o hasta 2 días, y menos de o hasta en 4 ocasiones/semana, 80% o más del valor predicho del volumen espiratorio máximo matutino, sin despertares nocturnos, sin exacerbaciones y sin efectos secundarios que obliguen a cambiar el tratamiento.

##Control total del asma; sin síntomas, sin uso de agonistas beta de acción corta, o igual o más del 80% del valor predicho del volumen espiratorio máximo matutino, sin despertares nocturnos, ni exacerbaciones, ni efectos secundarios que condujeran a un cambio en el tratamiento.

En dos estudios ulteriores, se han demostrado mejoras en la función pulmonar y en el porcentaje de días libres de síntomas, así como una reducción en el uso de medicamentos de rescate, a una dosis de corticoesteroides inhalados 60% menor con SERETIDE, en comparación con la monoterapia con corticoesteroides inhalados, manteniendo al mismo tiempo el control de la inflamación subyacente de las vías respiratorias, cuantificada mediante una biopsia bronquial y un lavado broncoalveolar.

Estudios adicionales han demostrado que el tratamiento con SERETIDE mejora significativamente los síntomas asmáticos y la función pulmonar, y reduce el uso de medicamentos de rescate, en comparación con las monoterapias con los componentes individuales y el placebo. Los resultados obtenidos del estudio GOAL demuestran que las mejoras observadas con la administración de SERETIDE, en estos criterios de valoración, se mantienen durante un periodo de cuando menos 12 meses.

## EPOC

Pacientes sintomáticos con EPOC sin restricción a una reversibilidad de 10% a un agonista beta<sub>2</sub> de acción corta:-

En estudios clínicos controlados con placebo, realizados durante 6 meses, se ha demostrado que el uso periódico de Seretide, tanto de 50/250 microgramos como de 50/500 microgramos, mejora rápida y significativamente la función pulmonar, y

reduce significativamente la tasa de incidencia de disnea y el uso de medicamentos de rescate. También se observaron mejoras significativas en el estado de salud.

Pacientes sintomáticos con EPOC que demostraron una reversibilidad menor de 10% a un agonista beta<sub>2</sub> de acción corta:-

En estudios clínicos controlados con placebo, realizados durante 6 y 12 meses, se ha demostrado que el uso periódico de Seretide 50/500 microgramos mejora rápida y significativamente la función pulmonar, y reduce significativamente la tasa de incidencia de disnea y el uso de medicamentos de rescate. A lo largo de un periodo de 12 meses, se redujo significativamente el riesgo de experimentar exacerbaciones de la EPOC, así como la necesidad de instituir ciclos adicionales de tratamiento con corticoesteroides orales. También se observaron mejoras significativas en el estado de salud.

La formulación Seretide 50/500 microgramos fue eficaz para mejorar la función pulmonar y el estado de salud, y para reducir el riesgo de experimentar exacerbaciones de la EPOC, tanto en fumadores actuales como en exfumadores.

Estudio TORCH (TOWARDS a Revolution in COPD Health [Hacia una Revolución en la Salud de los Pacientes con EPOC]):

El estudio TORCH fue un estudio de 3 años de duración que se realizó para evaluar el efecto que ejerce el tratamiento con 50/500 microgramos de SERETIDE Accuhaler/Diskus dos veces al día, 50 microgramos de salmeterol en Accuhaler/Diskus dos veces al día, 500 microgramos de PF en Accuhaler/Diskus dos veces al día, o placebo, en la tasa de mortalidad por todas las causas, en pacientes que padecen EPOC. Aquellos pacientes que exhibieron una EPOC de grado moderado a severo, con un VEF<sub>1</sub> en la línea basal (antes de utilizar algún broncodilatador) <60% del valor normal predicho, fueron distribuidos aleatoriamente para recibir un tratamiento con medicamento doblemente ciego. Durante el estudio, se permitió que los pacientes recibieran un tratamiento ordinario de la EPOC, a excepción de otros corticoesteroides inhalados, broncodilatadores de acción prolongada y corticoesteroides sistémicos a largo plazo. En todos los pacientes se determinó el estado de supervivencia a los 3 años, independientemente del retiro de la medicación del estudio. El criterio principal de valoración fue la reducción en la tasa de mortalidad por todas las causas, a los 3 años de tratamiento con SERETIDE frente a placebo.

	Placebo N = 1524	Salmeterol 50 N = 1521	PF 500 N = 1534	SERETIDE 50/500 N = 1533
Mortalidad por todas las causas a los 3 años de tratamiento				
Número de muertes (%)	231 (15.2%)	205 (13.5%)	246 (16.0%)	193 (12.6%)
Índice de Riesgo vs Placebo (ICs) valor p	N/A	0.879 (0.73, 1.06) 0.180	1.060 (0.89, 1.27) 0.525	0.825 (0.68, 1.00 ) 0.052 <sup>1</sup>
Índice de Riesgo de SERETIDE 50/500 vs componentes (ICs) valor p	N/A	0.932 (0.77, 1.13) 0.481	0.774 (0.64, 0.93) 0.007	N/A

1. Valor p ajustado en 2 análisis provisionales sobre la comparación principal de eficacia a partir de un análisis logarítmico-ordinal estratificado por estado de tabaquismo

Durante los 3 años de tratamiento, SERETIDE redujo el riesgo de muerte en cualquier momento en 17.5%, en comparación con el placebo (Índice de Riesgo de 0.825 (IC del 95%: 0.68, 1.00, p=0.052; todos ajustados en análisis provisionales). En el grupo tratado con salmeterol, hubo una reducción de 12% en el riesgo de muerte en cualquier momento, y por cualquier causa, durante los 3 años de tratamiento, en comparación con el grupo que recibió tratamiento con placebo (p=0.180), así como un aumento de 6% en el grupo tratado con PF en comparación con el placebo (p=0.525).

Un análisis complementario que hizo uso del modelo de Riesgos Proporcionales de Cox arrojó un índice de riesgo de 0.811 (IC del 95%: 0.670, 0.982, p=0.031) en la comparación de SERETIDE frente al placebo, lo cual representa una reducción de 19% en el riesgo de muerte en cualquier momento durante los 3 años de tratamiento. El modelo se ajustó a factores importantes (estado de tabaquismo, edad, género, región, VEF<sub>1</sub> basal e Índice de Masa Corporal). No hubo indicios de variaciones, ocasionadas por estos factores, en los efectos del tratamiento.

El porcentaje de pacientes que murieron durante los 3 años de tratamiento, debido a causas relacionadas con la EPOC, fue de 6.0% en el grupo tratado con placebo, 6.1% en el grupo tratado con salmeterol, 6.9% en el grupo tratado con PF y 4.7% en el grupo tratado con SERETIDE.

SERETIDE redujo la tasa de exacerbaciones de grado moderado a severo en 25% (IC del 95%: 19% a 31%; p<0.001), en comparación con el placebo. SERETIDE redujo la tasa de exacerbaciones en 12%, en comparación con el salmeterol (IC del 95%: 5% a 19%, p=0.002), y 9% en comparación con el PF (IC del 95%: 1% a 16%, p=0.024). El salmeterol y el PF redujeron significativamente las tasas de

exacerbaciones en comparación con el placebo; es decir, en un 15% (IC del 95%: 7% a 22%;  $p < 0.001$ ) y 18% (IC del 95%: 11% a 24%;  $p < 0.001$ ), respectivamente.

La Calidad de Vida Relacionada con la Salud, cuantificada a través del Cuestionario Respiratorio de St George (SGRQ, por sus siglas en inglés), experimentó una mejoría con todos los tratamientos activos, en comparación con el placebo. El promedio de la mejoría observada durante los tres años de tratamiento con SERETIDE, fue de -3.1 unidades en comparación con el placebo, (IC del 95%: -4.1 a -2.1;  $p < 0.001$ ), de -2.2 unidades ( $p < 0.001$ ) en comparación con el salmeterol y de -1.2 unidades ( $p = 0.017$ ) en comparación con el PF.

Durante el periodo de tratamiento de 3 años de duración, los valores de  $VEF_1$  fueron superiores en los sujetos tratados con SERETIDE que en los que recibieron placebo (diferencia promedio durante los 3 años de tratamiento de 92 mL, IC del 95%: 75 a 108 mL;  $p < 0.001$ ). Además, SERETIDE fue más eficaz que el salmeterol o el PF en mejorar los valores de  $VEF_1$  (diferencia promedio de 50 mL,  $p < 0.001$  en el grupo tratado con salmeterol y 44 mL,  $p < 0.001$  en el grupo tratado con PF).

La probabilidad estimada durante los 3 años de padecer neumonía notificada como un efecto adverso fue de 12.3% en el grupo tratado con placebo, 13.3% en el grupo tratado con salmeterol, 18.3% en el grupo tratado con PF y 19.6% en el grupo tratado con SERETIDE (Índice de riesgo en la comparación SERETIDE frente a placebo: 1.64, IC del 95%: 1.33 a 2.01,  $p < 0.001$ ). No hubo aumento alguno en la tasa de muerte relacionada con neumonía; las muertes ocurridas durante el tratamiento que se adjudicaron como relacionadas principalmente con la neumonía fueron 7 en el grupo tratado con placebo, 9 en el grupo tratado con salmeterol, 13 en el grupo tratado con PF y 8 en el grupo tratado con SERETIDE. No hubo diferencias significativas en la probabilidad de ocurrencia de fracturas óseas (5.1% en el grupo que recibió placebo, 5.1% en el grupo que recibió salmeterol, 5.4% en el grupo que recibió PF y 6.3% en el grupo que recibió SERETIDE; Índice de riesgo en la comparación SERETIDE frente a placebo: 1.22, IC del 95%: 0.87 a 1.72,  $p = 0.248$ ). La tasa de incidencia de efectos adversos de trastornos oculares, trastornos óseos y trastornos en el eje HHS fue baja y, además, no se observó diferencia alguna entre los tratamientos. En los grupos de tratamiento que recibieron salmeterol, no hubo indicios de aumentos en la tasa de incidencia de efectos adversos cardiacos.

Medicación conteniendo propionato de fluticasona en asma durante el embarazo

Se llevó a cabo un estudio epidemiológico observacional retrospectivo con cohortes utilizando registros electrónicos de salud en el Reino Unido para evaluar

el riesgo de MCMs después de la exposición durante el primer trimestre por FP inhalados solos y SERETIDE relacionado con CSI no conteniendo PF. En este estudio no se incluyó placebo como comparador.

Dentro del cohorte de asma de 5362 embarazos con exposición a CSI durante el primer trimestre, se identificaron 131 diagnosticados como MCMs; 1612 (30%) fueron expuestos a FP o SERETIDE de los cuales se identificaron 42 diagnosticados como MCMs. La proporción de probabilidad ajustada para diagnóstico de MCMs durante 1 año en mujeres con asma moderada fue 1.1 (95%IC: 0.5 – 2.3) para expuestos a PF vs no expuestos a CSI sin PF y 1.2 (95%IC: 0.7 – 2.0) para mujeres con asma de considerable a grave. No se identificó diferencia en el riesgo de MCMs después de exposición, durante el primer trimestre, a PF sola versus SERETIDE. El riesgo absoluto de MCM a través de los estratos de gravedad del asma varió de 2.0 a 2.9 por 100 embarazos expuestos a PF lo cual es comparable a los resultados de un estudio de 15,840 embarazos no expuestos a tratamiento de asma en la Base de Datos de Investigación en la Práctica General (2.8 eventos de MCM por 100 embarazos)

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 07 de 2017, numeral 3.4.18., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ya que omitió la información que expresamente solicito la sala: “La información proveniente de un estudio a gran escala realizado en estados unidos (smart), el cual comparó la seguridad de serevent® (un componente de seretide®) o de placebo, cuando fueron administrados en forma adicional a la terapia regular del paciente, mostró un incremento significativo en el número de muertes relacionadas con el asma en el grupo de pacientes que se encontraban recibiendo terapia con serevent®. La información de este estudio, sugiere que los pacientes afro-americanos bajo terapia con serevent®, podrían encontrarse bajo un riesgo mayor de desarrollar eventos respiratorios graves relacionados con el medicamento en comparación con los pacientes a los que se administró placebo. Se desconoce si este incremento se debió a factores farmacogenéticos o a otros factores. El estudio smart no fue diseñado para determinar si el uso concurrente de corticoesteroides inhalados modifica el riesgo de experimentar muerte relacionada con el asma”. Por tanto, la Sala niega la modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.

- En lo referente a las modificación de Interacciones y la modificación de Propiedades Farmacológicas, la Sala recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

Se debe evitar el uso de agentes betabloqueadores, tanto selectivos como no selectivos, a menos que existan razones convincentes para su uso.

En circunstancias normales, se alcanzan concentraciones plasmáticas bajas de propionato de fluticasona, después de la dosificación por inhalación, debido al amplio metabolismo de primer paso y al alto grado de depuración sistémica mediados por la isoenzima 3A4 del citocromo P450 en el intestino e hígado. Por tanto, es improbable que se produzcan interacciones medicamentosas, clínicamente significativas, mediadas por el propionato de fluticasona.

En un estudio sobre interacciones medicamentosas, realizado en sujetos sanos, se demostró que el ritonavir (un inhibidor altamente potente de la isoenzima 3A4 del citocromo P450) es capaz de aumentar significativamente las concentraciones plasmáticas de propionato de fluticasona, dando como resultado una evidente reducción en las concentraciones séricas de cortisol. Durante su uso posterior a la comercialización, se han producido notificaciones de interacciones medicamentosas clínicamente significativas en pacientes que reciben tratamiento concomitante con propionato de fluticasona intranasal o inhalado y ritonavir, dando como resultado efectos relacionados con la administración de corticoesteroides sistémicos, incluyendo síndrome de Cushing y deterioro suprarrenal. Por tanto, se debe evitar el uso concomitante de propionato de fluticasona y ritonavir, a menos que el beneficio potencial para el paciente exceda el riesgo de experimentar efectos secundarios relacionados con la administración de corticoesteroides sistémicos.

Los estudios han demostrado que otros agentes inhibidores de la isoenzima 3A4, del citocromo P450, producen aumentos insignificantes (eritromicina) y leves (ketoconazol) en la exposición sistémica al propionato de fluticasona, sin reducciones evidentes en las concentraciones séricas de cortisol. Sin embargo, se recomienda tener cuidado al coadministrar inhibidores potentes de la isoenzima 3A4 del citocromo P450 (p.ej., ketoconazol), ya que existe un riesgo de que aumente el grado de exposición sistémica al propionato de fluticasona.

La coadministración de ketoconazol y Serevent produce un aumento significativo en el grado de exposición plasmática al salmeterol (1.4 veces la C<sub>max</sub> y 15 veces el AUC), lo cual podría ocasionar una prolongación en el intervalo QTc.

## Propiedades farmacológicas:

### Estudio Multicéntrico de Investigación de Salmeterol en Asma (SMART por sus siglas en inglés)

El Estudio Multicéntrico de Investigación de Salmeterol en Asma (SMART) fue un estudio de 28 semanas realizado en US que evaluó la seguridad de salmeterol comparado con placebo agregado a la terapia usual en sujetos adultos y adolescentes. Aunque no hubo diferencias significativas en el objetivo primario de número combinado de muertes por causa respiratorias y situaciones de riesgo de muerte por causa respiratoria, el estudio mostró un significativo aumento en las muertes relacionadas con asma en pacientes recibiendo salmeterol (13 muertes en 13,176 pacientes tratados con salmeterol versus 3 muertes en 13,179 pacientes con placebo). El estudio no fue diseñado para evaluar el impacto del uso concomitante de corticoesteroides inhalados.

### Seguridad y eficacia de salmeterol-PF versus PF solo en asma

Se condujeron dos estudios multicéntricos de 26 semanas para comparar la seguridad y eficacia de salmeterol-PF versus PF solo, uno en sujetos adultos y adolescentes (estudio AUSTRI), y el otro en sujetos pediátricos de 4-11 años de edad (estudio VESTRI). En ambos estudios, los sujetos randomizados tuvieron asma moderada a grave persistente con historia de hospitalizaciones relacionadas con asma o exacerbación de asma durante año previo. El objetivo primario de cada estudio fue determinar si la adición de LABA a la terapia de ICS (salmeterol-PF) no es inferior a ICS (PF) solo en términos de riesgo de eventos de asma graves relacionados (hospitalización relacionada con asma, entubación endotraqueal, y muerte). Un objetivo de eficacia secundario de estos estudios fue evaluar si ICS/LABA (salmeterol-PF) fue superior a la terapia con ICS solo (PF) en términos de exacerbación grave de asma (definida como deterioro del asma requiriendo del uso de corticoesteroides sistémicos durante al menos 3 días o una hospitalización o una visita para atención en urgencias debido a que su asma requirió corticoesteroides sistémicos).

Un total de 11,679 y 6,208 sujetos fueron aleatorizados y recibieron tratamiento en los estudios AUSTRI y VESTRI, respectivamente. Para el objetivo primario de seguridad, se logró la no inferioridad en ambos estudios (véase la Tabla siguiente). Eventos Graves Relacionados con Asma en los Estudios de 26 Semanas AUSTRI y VESTRI	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-PF (n = 5,834)	P Solo (n = 5,845)	Salmeterol-PF (n = 3,107)	PF Solo (n = 3,101)
Objetivo Compuesto (Hospitalización relacionada con asma, intubación endotraqueal, o muerte)	34 (0.6%)	33 (0.6%)	27 (0.9%)	21 (0.7%)
Índice de Riesgo Salmeterol-PF/PF (95% IC)	1.029 (0.638-1.662) <sup>a</sup>		1.285 (0.726-2.272) <sup>b</sup>	
Muerte	0	0	0	0
Hospitalización relacionada con asma	34	33	27	21
Intubación endotraqueal	0	2	0	0

<sup>a</sup> Si la estimación del IC 95 % superior resultante para el riesgo relativo fue menor de 2.0, entonces se concluyó la no inferioridad.

<sup>b</sup> Si la estimación del IC 95 % superior resultante para el riesgo relativo fue menor de 2.675, entonces se concluyó la no inferioridad.

Para el objetivo secundario de eficacia, se observó en ambos estudios reducción del tiempo para la primera exacerbación del asma para salmeterol-PF en comparación con PF, sin embargo solamente en AUSTRI fue estadísticamente significativo:

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-PF (n = 5,834)	PF Solo (n = 5,845)	Salmeterol-PF (n = 3,107)	FP Solo (n = 3,101)
Número de sujetos con una exacerbación de asma	480 (8%)	597 (10%)	265 (9%)	309 (10%)
Índice de Riesgo Salmeterol-PF/PF (95% IC)	0.787 (0.698, 0.888)		0.859 (0.729, 1.012)	

### Estudio de doce meses

En un estudio a gran escala de doce meses de duración (Logrando un Control Óptimo del Asma [Gaining Optimal Asthma Control], GOAL), realizado en 3416 pacientes asmáticos, se compararon los perfiles de eficacia y seguridad de Seretide frente a una monoterapia con un corticoesteroide inhalado, en lo concerniente al logro de niveles predefinidos de control del asma. El régimen de tratamiento se aumentó progresivamente cada 12 semanas, hasta que se logró un ##'Control total' o se alcanzó la dosis más alta del fármaco del estudio. Uno de los requisitos era que el control se mantuviera durante cuando menos 7 de las últimas 8 semanas de tratamiento. En el estudio se demostró que:

- 71% de los pacientes tratados con Seretide logró un asma #'Bien controlada', en comparación con 59% de los pacientes tratados con la monoterapia con corticoesteroides inhalados.
- 41% de los pacientes tratados con Seretide logró un ##'Control total' del asma, en comparación con 28% de los pacientes tratados con la monoterapia con corticoesteroides inhalados.

Estos efectos se observaron en una etapa más temprana del tratamiento con Seretide, en comparación con la monoterapia con corticoesteroides inhalados, y a una dosificación más baja del corticoesteroide inhalado.

En el estudio GOAL también se demostró que:

- La tasa de exacerbaciones fue 29% más baja con el tratamiento con Seretide que con la monoterapia con corticoesteroides inhalados.

- El logro de un asma ‘Bien controlada’ y ‘Totalmente controlada’ mejoró la Calidad de Vida (CdV). El 61% de los pacientes notificó un deterioro mínimo o nulo en la CdV, cuantificado mediante un cuestionario específico para evaluar la calidad de vida de los pacientes asmáticos, después de administrar el tratamiento con Seretide, en comparación con un 8% en la línea basal.

#Asma bien controlada; 2 días o menos con síntomas de valor mayor a 1 (definiendo síntomas con valor de 1 como ‘síntomas durante un corto periodo durante el día’), uso de agonistas beta<sub>2</sub> de corta acción (ABCD) durante menos de o hasta 2 días, y menos de o hasta en 4 ocasiones/semana, 80% o más del valor predicho del volumen espiratorio máximo matutino, sin despertares nocturnos, sin exacerbaciones y sin efectos secundarios que obliguen a cambiar el tratamiento.

##Control total del asma; sin síntomas, sin uso de agonistas beta de acción corta, o igual o más del 80% del valor predicho del volumen espiratorio máximo matutino, sin despertares nocturnos, ni exacerbaciones, ni efectos secundarios que condujeran a un cambio en el tratamiento.

En dos estudios ulteriores, se han demostrado mejoras en la función pulmonar y en el porcentaje de días libres de síntomas, así como una reducción en el uso de medicamentos de rescate, a una dosis de corticoesteroides inhalados 60% menor con Seretide, en comparación con la monoterapia con corticoesteroides inhalados, manteniendo al mismo tiempo el control de la inflamación subyacente de las vías respiratorias, cuantificada mediante una biopsia bronquial y un lavado broncoalveolar.

Estudios adicionales han demostrado que el tratamiento con Seretide mejora significativamente los síntomas asmáticos y la función pulmonar, y reduce el uso de medicamentos de rescate, en comparación con las monoterapias con los componentes individuales y el placebo. Los resultados obtenidos del estudio GOAL demuestran que las mejoras observadas con la administración de Seretide, en estos criterios de valoración, se mantienen durante un periodo de cuando menos 12 meses.

## EPOC

**Pacientes sintomáticos con EPOC sin restricción a una reversibilidad de 10% a un agonista beta<sub>2</sub> de acción corta:-**

En estudios clínicos controlados con placebo, realizados durante 6 meses, se ha demostrado que el uso periódico de Seretide, tanto de 50/250 microgramos como de 50/500 microgramos, mejora rápida y significativamente la función pulmonar, y reduce significativamente la tasa de incidencia de disnea y el uso de medicamentos de rescate. También se observaron mejoras significativas en el estado de salud.

**Pacientes sintomáticos con EPOC que demostraron una reversibilidad menor de 10% a un agonista beta<sub>2</sub> de acción corta:-**

En estudios clínicos controlados con placebo, realizados durante 6 y 12 meses, se ha demostrado que el uso periódico de Seretide 50/500 microgramos mejora rápida y significativamente la función pulmonar, y reduce significativamente la tasa de incidencia de disnea y el uso de medicamentos de rescate. A lo largo de un periodo de 12 meses, se redujo significativamente el riesgo de experimentar exacerbaciones de la EPOC, así como la necesidad de instituir ciclos adicionales de tratamiento con corticoesteroides orales. También se observaron mejoras significativas en el estado de salud.

La formulación Seretide 50/500 microgramos fue eficaz para mejorar la función pulmonar y el estado de salud, y para reducir el riesgo de experimentar exacerbaciones de la EPOC, tanto en fumadores actuales como en exfumadores.

**Estudio TORCH (TOWARDS a Revolution in COPD Health [Hacia una Revolución en la Salud de los Pacientes con EPOC]):**

El estudio TORCH fue un estudio de 3 años de duración que se realizó para evaluar el efecto que ejerce el tratamiento con 50/500 microgramos de Seretide Accuhaler/Diskus dos veces al día, 50 microgramos de salmeterol en Accuhaler/Diskus dos veces al día, 500 microgramos de PF en Accuhaler/Diskus dos veces al día, o placebo, en la tasa de mortalidad por todas las causas, en pacientes que padecen EPOC. Aquellos pacientes que exhibieron una EPOC de grado moderado a severo, con un VEF<sub>1</sub> en la línea basal (antes de utilizar algún broncodilatador) <60% del valor normal predicho, fueron distribuidos aleatoriamente para recibir un tratamiento con medicamento doblemente ciego. Durante el estudio, se permitió que

los pacientes recibieran un tratamiento ordinario de la EPOC, a excepción de otros corticoesteroides inhalados, broncodilatadores de acción prolongada y corticoesteroides sistémicos a largo plazo. En todos los pacientes se determinó el estado de supervivencia a los 3 años, independientemente del retiro de la medicación del estudio. El criterio principal de valoración fue la reducción en la tasa de mortalidad por todas las causas, a los 3 años de tratamiento con Seretide frente a placebo.

	Placebo N = 1524	Salmeterol 50 N = 1521	PF 500 N = 1534	SERETIDE 50/500 N = 1533
<b>Mortalidad por todas las causas a los 3 años de tratamiento</b>				
Número de muertes (%)	231 (15.2%)	205 (13.5%)	246 (16.0%)	193 (12.6%)
Índice de Riesgo vs Placebo (ICs) valor p	N/A	0.879 (0.73, 1.06) 0.180	1.060 (0.89, 1.27) 0.525	0.825 (0.68, 1.00 ) 0.052 <sup>1</sup>
Índice de Riesgo de SERETIDE 50/500 vs componentes (ICs) valor p	N/A	0.932 (0.77, 1.13) 0.481	0.774 (0.64, 0.93) 0.007	N/A

1. Valor p ajustado en 2 análisis provisionales sobre la comparación principal de eficacia a partir de un análisis logarítmico-ordinal estratificado por estado de tabaquismo

Durante los 3 años de tratamiento, Seretide redujo el riesgo de muerte en cualquier momento en 17.5%, en comparación con el placebo (Índice de Riesgo de 0.825 (IC del 95%: 0.68, 1.00, p=0.052; todos ajustados en análisis provisionales). En el grupo tratado con salmeterol, hubo una reducción de 12% en el riesgo de muerte en cualquier momento, y por cualquier causa, durante los 3 años de tratamiento, en comparación con el grupo que recibió tratamiento con placebo (p=0.180), así como un aumento de 6% en el grupo tratado con PF en comparación con el placebo (p=0.525).

Un análisis complementario que hizo uso del modelo de Riesgos Proporcionales de Cox arrojó un índice de riesgo de 0.811 (IC del 95%: 0.670, 0.982, p=0.031) en la comparación de SERETIDE frente al placebo, lo cual representa una reducción de 19% en el riesgo de muerte en cualquier momento durante los 3 años de tratamiento. El modelo se ajustó a factores importantes (estado de tabaquismo, edad, género, región, VEF<sub>1</sub> basal e Índice de Masa Corporal). No hubo

indicios de variaciones, ocasionadas por estos factores, en los efectos del tratamiento.

El porcentaje de pacientes que murieron durante los 3 años de tratamiento, debido a causas relacionadas con la EPOC, fue de 6.0% en el grupo tratado con placebo, 6.1% en el grupo tratado con salmeterol, 6.9% en el grupo tratado con PF y 4.7% en el grupo tratado con Seretide.

Seretide redujo la tasa de exacerbaciones de grado moderado a severo en 25% (IC del 95%: 19% a 31%;  $p < 0.001$ ), en comparación con el placebo. Seretide redujo la tasa de exacerbaciones en 12%, en comparación con el salmeterol (IC del 95%: 5% a 19%,  $p = 0.002$ ), y 9% en comparación con el PF (IC del 95%: 1% a 16%,  $p = 0.024$ ). El salmeterol y el PF redujeron significativamente las tasas de exacerbaciones en comparación con el placebo; es decir, en un 15% (IC del 95%: 7% a 22%;  $p < 0.001$ ) y 18% (IC del 95%: 11% a 24%;  $p < 0.001$ ), respectivamente.

La Calidad de Vida Relacionada con la Salud, cuantificada a través del Cuestionario Respiratorio de St George (SGRQ, por sus siglas en inglés), experimentó una mejoría con todos los tratamientos activos, en comparación con el placebo. El promedio de la mejoría observada durante los tres años de tratamiento con Seretide, fue de -3.1 unidades en comparación con el placebo, (IC del 95%: -4.1 a -2.1;  $p < 0.001$ ), de -2.2 unidades ( $p < 0.001$ ) en comparación con el salmeterol y de -1.2 unidades ( $p = 0.017$ ) en comparación con el PF.

Durante el periodo de tratamiento de 3 años de duración, los valores de  $VEF_1$  fueron superiores en los sujetos tratados con Seretide que en los que recibieron placebo (diferencia promedio durante los 3 años de tratamiento de 92 mL, IC del 95%: 75 a 108 mL;  $p < 0.001$ ). Además, Seretide fue más eficaz que el salmeterol o el PF en mejorar los valores de  $VEF_1$  (diferencia promedio de 50 mL,  $p < 0.001$  en el grupo tratado con salmeterol y 44 mL,  $p < 0.001$  en el grupo tratado con PF).

La probabilidad estimada durante los 3 años de padecer neumonía notificada como un efecto adverso fue de 12.3% en el grupo tratado con placebo, 13.3% en el grupo tratado con salmeterol, 18.3% en el grupo tratado con PF y 19.6% en el grupo tratado con Seretide (Índice de riesgo en la comparación Seretide frente a placebo: 1.64, IC del 95%: 1.33 a 2.01,  $p < 0.001$ ). No hubo aumento alguno en la tasa de

muerte relacionada con neumonía; las muertes ocurridas durante el tratamiento que se adjudicaron como relacionadas principalmente con la neumonía fueron 7 en el grupo tratado con placebo, 9 en el grupo tratado con salmeterol, 13 en el grupo tratado con PF y 8 en el grupo tratado con Seretide. No hubo diferencias significativas en la probabilidad de ocurrencia de fracturas óseas (5.1% en el grupo que recibió placebo, 5.1% en el grupo que recibió salmeterol, 5.4% en el grupo que recibió PF y 6.3% en el grupo que recibió Seretide; Índice de riesgo en la comparación Seretide frente a placebo: 1.22, IC del 95%: 0.87 a 1.72,  $p=0.248$ ). La tasa de incidencia de efectos adversos de trastornos oculares, trastornos óseos y trastornos en el eje HHS fue baja y, además, no se observó diferencia alguna entre los tratamientos. En los grupos de tratamiento que recibieron salmeterol, no hubo indicios de aumentos en la tasa de incidencia de efectos adversos cardíacos.

#### Medicación conteniendo propionato de fluticasona en asma durante el embarazo

Se llevó a cabo un estudio epidemiológico observacional retrospectivo con cohortes utilizando registros electrónicos de salud en el Reino Unido para evaluar el riesgo de MCMs después de la exposición durante el primer trimestre por FP inhalados solos y Seretide relacionado con CSI no conteniendo PF. En este estudio no se incluyó placebo como comparador.

Dentro del cohorte de asma de 5362 embarazos con exposición a CSI durante el primer trimestre, se identificaron 131 diagnosticados como MCMs; 1612 (30%) fueron expuestos a FP o Seretide de los cuales se identificaron 42 diagnosticados como MCMs. La proporción de probabilidad ajustada para diagnóstico de MCMs durante 1 año en mujeres con asma moderada fue 1.1 (95%IC: 0.5 – 2.3) para expuestos a PF vs no expuestos a CSI sin PF y 1.2 (95%IC: 0.7 – 2.0) para mujeres con asma de considerable a grave. No se identificó diferencia en el riesgo de MCMs después de exposición, durante el primer trimestre, a PF sola versus Seretide. El riesgo absoluto de MCM a través de los estratos de gravedad del asma varió de 2.0 a 2.9 por 100 embarazos expuestos a PF lo cual es comparable a los resultados de un estudio de 15,840 embarazos no expuestos a tratamiento de asma en la Base de Datos de Investigación en la Práctica General (2.8 eventos de MCM por 100 embarazos)

- Finalmente, la Sala recomienda negar el inserto puesto que no se ajusta al presente concepto.

### 3.1.14.2 ANORO ELLIPTA

Expediente : 20073341  
Radicado : 2016019767 / 2016171975  
Fecha : 07/10/2016  
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición: Bromuro de Umeclidinio equivalente a Umeclidinio 55.00 mcg, Vilanterol trifrenatato equivalente a Vilanterol 22.00mcg

Forma farmacéutica: Polvo para inhalación

Indicaciones: Anoro ellipta<sup>®</sup> está indicado en el tratamiento broncodilatador de mantenimiento para aliviar síntomas asociados con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Contraindicaciones: Anoro ellipta<sup>®</sup> está contraindicado en pacientes con alergia grave a la proteína de la leche. Precauciones y advertencias: el uso de anoro ellipta<sup>®</sup> no ha sido estudiado en pacientes con asma y no se recomienda en esta población de pacientes. Anoro ellipta<sup>®</sup> está indicado para el tratamiento de mantenimiento de la EPOC. No debe ser utilizado para el alivio de síntomas agudos, esto es como terapia de rescate para el tratamiento de episodios agudos de broncoespasmo. Los síntomas agudos deben ser tratados con un broncodilatador de corta acción inhalado. El aumento del uso de broncodilatadores de acción corta para el alivio de los síntomas indica deterioro del control y los pacientes deben ser examinados por un médico. Al igual que con otros tratamientos inhalados, la administración de anoro ellipta<sup>®</sup> puede producir broncoespasmo paradójico que podría poner en peligro la vida. El tratamiento con anoro ellipta<sup>®</sup> debe discontinuarse en caso de ocurrir broncoespasmo paradójico y, de ser necesario, se debe instituir un tratamiento alternativo. Se pueden observar efectos cardiovasculares tales como arritmias, ej., fibrilación auricular y taquicardia, después de la administración de agentes simpaticomiméticos y antagonistas de receptores muscarínicos, incluyendo anoro ellipta<sup>®</sup> por lo tanto, anoro ellipta<sup>®</sup> debe ser utilizado con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular grave. Consistentemente con su actividad antimuscarínica, anoro ellipta<sup>®</sup> debe ser utilizado con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado o retención urinaria riesgo de muerte relacionado con asma debido al consumo de agonistas adrenérgicos  $\beta$ -2 de acción prolongada (LABA). Información de un ensayo controlado con placebo en pacientes con asma no esteroide.

que los LABA pueden aumentar el riesgo de muerte relacionado con asma. No existen datos disponibles para determinar si la tasa de muerte en pacientes con EPOC se incrementa por el uso de los LABA

#### Solicitud:

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016007697 emitido mediante Acta No. 10 de 2016, numeral 3.4.13, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguiente4s puntosa para el producto de la referencia:

- Inserto versión GDS04/IPI05 del 30 de Junio de 2015
- Información para prescribir versión GDS04/IPI05 del 30 de Junio de 2015

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 10 de 2016, numeral 3.4.13, "(...) en cuanto a las advertencias la Sala considera que se debe incluir el riesgo de Hipocalemia e hiperglicemia y en consecuencia ajustar el inserto (...) ya que de acuerdo con alertas internacionales es necesario que se mantenga la advertencia sobre este riesgo potencial si bien estos efectos no se describieron inicialmente en los ensayos clínicos, por tanto la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar el inserto y la información para prescribir.

#### 3.1.14.3 PRIMOVIST® SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20030187  
Radicado : 2016101287 / 2017065984  
Fecha : 11/06/2017  
Interesado : Bayer S.A.

Composición: Cada 1mL contiene 0.25 de GD-EOB-DTPA sal disodica

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Medicamento de contraste para la obtención de imágenes de resonancia magnética del hígado ponderadas en t1. En la obtención dinámica y retardada de imágenes, primovist mejora la detección de lesiones (por ejemplo, número, tamaño, distribución segmentaria y visualización), y proporciona información adicional con respecto a la clasificación y la caracterización de lesiones hepáticas focales, mediante la cual se muestra la confianza diagnóstica.

Contraindicaciones: No use primovists: si es alérgico (hipersensible) al gadoxetato disódico o cualquiera de los otros componentes del primovist. Tenga especial cuidado con primovist: si ha tenido una reacción previa a los medios de contraste. Si padece o ha padecido alergias (p. Ej. Fiebre del heno, urticaria) o asma. Si tiene una enfermedad severa del corazón y los vasos sanguíneos. Si tiene un trastorno grave de la función del riñón o una insuficiencia aguda de los riñones.

O antes de que le administre primovist informe a su médico si cualquiera de ellas le afecta. Su médico decidirá si la prueba que se pretende realizar es posible o no.

Reacciones de tipo alérgico, que afectan al corazón, la respiración o la piel, pueden presentarse tras las administraciones de primovist. Son posibles reacciones severas. Pueden presentarse reacciones retardadas (después de horas o días). Ha habido informes de una reacción grave, que implica principalmente un endurecimiento de la piel y áreas corporales (fibrosis sistémica nefrogénica (NSF)), asociada a la utilización de algunos agentes de contraste que contienen gadolinio en pacientes con insuficiencia renal grave o aguda.

O antes de que se le administre primovist, su médico le hará, por tanto, una prueba sistémica de la función de sus riñones. Su médico decidirá si la prueba que se pretende realizar es posible o no.

#### Solicitud:

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017007933 emitido mediante Acta No. 28 de 2016, numeral 3.4.34 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Inserto versión 08 del 09 de nov de 2015
- Información para prescribir Versión 08 del 09 de nov de 2015

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento del Acta No. 28 de 2016, numeral 3.4.34., ya que la contraindicación limitada al estado severo no corresponde con lo solicitado: “hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes” por lo tanto la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar la modificación de contraindicaciones, el inserto y la información para prescribir

### 3.2 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

#### 3.2.1 RADICADO 17084879/17063130/17073913

Fecha : 11/08/2017

Interesado : Grupo de Articulación y Apoyo técnico

**Concepto:** La Sala complementa el concepto del Acta No. 16 de 2017, numeral 3.12.9, en el sentido de indicar que la información para el producto minoxidil es la siguiente en la composición y forma farmacéutica:

**Principio Activo:** Minoxidil

**Composición:** cada 100 mg contiene minoxidil 2 gramos (2 %). Cada 100 ml contiene 5 g (5%).

**Forma Farmacéutica:** solución tópica: gel, loción, crema, espuma

**Indicaciones:** Coadyuvante en el tratamiento de la alopecia androgénica

#### **Contraindicaciones:**

- Hipersensibilidad al medicamento.
- Pacientes con hipotensión e hipertensos en tratamiento con otra medicación antihipertensiva.
- Mujeres, cuando no están seguras de la causa de la pérdida del cabello.
- Menores de 18 años,
- Cuando estén usando otros medicamentos sobre el cuero cabelludo o éste se halle enrojecido, infectado o irritado.
- Embarazo y lactancia

#### **Precauciones y Advertencias:**

**Evitar el contacto con los ojos.**

**Si aparecieran efectos sistémicos o alteraciones dermatológicas severas el tratamiento deberá ser interrumpido.**

**Suspender la aplicación y acudir al médico si se presenta hipotensión o algunos de los siguientes síntomas: taquicardia, palpitaciones, debilidad, desmayos o mareo, dolor en el pecho, dolor de cabeza, confusión, irritabilidad, ansiedad, apatía, depresión, aumento de peso repentino e inexplicable inflamación de manos o pies, irritación del cuero cabelludo, que continúa o empeora, o cualquier síntoma inesperado.**

**La ingestión accidental puede causar efectos adversos cardiacos graves por lo que este medicamento debe mantenerse lejos del alcance de los niños.**

**El uso superior a la dosis recomendada o la aplicación con mayor frecuencia no mejora el resultado.**

**Minoxidil no debería aplicarse cuando haya inflamación, infección, irritación o dolor. No está indicado cuando no existe historial familiar de pérdida de cabello, la pérdida es repentina y/o irregular o la razón es desconocida. No debe usarse de manera concomitante con cualquier otra medicación para el cuero cabelludo.**

**Las dermatosis o lesiones cutáneas del cuero cabelludo pueden aumentar la absorción percutánea del principio activo por lo que se debe evaluar antes del iniciar el tratamiento**

**Puede producirse un incremento en la caída del cabello debido a la acción de minoxidil que produce un cambio de fase de descanso telógena de los cabellos a fase de crecimiento anágena (caída de los cabellos viejos mientras los nuevos crecen en su lugar). Este incremento temporal en la caída ocurre generalmente entre 2 y 6 semanas después de iniciar el tratamiento y disminuye en un par de semanas (primer signo del efecto de minoxidil). Si la caída del cabello persiste se debe suspender el tratamiento y consultar al médico tratante.**

**El uso continuado es necesario para aumentar y mantener el crecimiento del cabello, o la pérdida de pelo comenzará de nuevo. El crecimiento indeseable del cabello puede darse por la transferencia del producto a áreas diferentes al cuero cabelludo.**

**Su contenido de butilhidroxitolueno y alcohol puede producir reacciones locales en la piel.**

**Aunque no se ha demostrado una absorción sistémica importante, se puede producir una cantidad pequeña de absorción a través del cuero cabelludo por lo que se debe monitorizar la tensión arterial y frecuencia cardiaca en pacientes con alguna alteración cardiaca o cardiovascular, como: Coronariopatías, insuficiencia cardiaca congestiva, valvulopatías, riesgo potencial de retención de líquidos, edema local o generalizado, derrame pericárdico, pericarditis, taponamiento cardiaco, taquicardia, angina. Así como una exploración física completa al inicio del tratamiento.**

Se debe tener especial cuidado de lavarse las manos después de aplicar la solución sobre el cuero cabelludo. No debe ser utilizado en mujeres ya que existe el riesgo de crecimiento de pelo en otros lugares del cuerpo.

Se debe evitar el contacto con los ojos y mucosas. Si accidentalmente se produce contacto con los ojos, lavar con abundante agua y consultar a un oftalmólogo si fuese necesario.

Las zonas tratadas no se deben exponer al sol ni a rayos ultravioleta (UVA). Será necesario utilizar una protección específica en dicha área.

El paciente debe consultar al médico o farmacéutico si empeora o si no mejora después de 30 días.

#### Embarazo

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado riesgo para el feto para niveles de exposición superiores a los esperados en humanos. No se conoce el potencial riesgo en humanos. El minoxidil en el embarazo está contraindicado.

#### Lactancia

El minoxidil absorbido de forma sistémica, es excretado en la leche materna. No se conoce el efecto del minoxidil en los recién nacidos. El minoxidil en la lactancia está contraindicado.

#### Fertilidad

Estudios en animales han mostrado toxicidad sobre la fertilidad, reducción de la concepción y de los índices de implantación así como reducción del número de crías vivas a niveles de exposición superiores a los esperados en humanos. No se conoce el potencial riesgo en humanos. No se debe aplicar en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

#### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El Minoxidil puede causar mareos o hipotensión. Si se encuentra afectado, no debería conducir ni manejar maquinaria.

#### Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento puede producir irritación de la piel porque contiene propilenglicol.

#### Dosificación:

**Minoxidil es solo para uso cutáneo. No aplicar en zonas del cuerpo distintas al cuero cabelludo. No debe usarse concomitantemente con otros medicamentos de aplicación tópica sobre el cuero cabelludo.**

El cabello y el cuero cabelludo deben secarse completamente antes de la aplicación tópica.

La dosis diaria recomendada es de 1 ml cada 12 horas, aplicada en el cuero cabelludo empezando por el centro de la zona a tratar. Aplicar sobre el cuero cabelludo perfectamente seco empezando por el centro de la zona a tratar. Extender la solución con las yemas de los dedos. Se deberá respetar la dosis diaria recomendada independientemente de la extensión de la alopecia. La dosis diaria máxima recomendada es de 2 ml.

#### Duración del tratamiento

Las primeras evidencias de crecimiento del cabello se esperan después de entre 2 y 4 meses de uso con dos aplicaciones diarias. Tanto el inicio como el grado de respuesta al tratamiento con minoxidil son individualizadas para cada paciente. Deberá suspenderse el tratamiento en aquellos casos en los que no se observe mejoría después de 4 meses. Si se observa recrecimiento del pelo, debe continuar utilizando minoxidil (dos aplicaciones diarias) para conseguir un crecimiento continuado del cabello. Cuando se interrumpa el tratamiento con minoxidil, el crecimiento puede cesar y volver al estadio inicial de alopecia en 3-4 meses. Se recomienda el lavado de manos con agua abundante antes y después de la aplicación de minoxidil.

#### Poblaciones especiales

No hay recomendaciones específicas para pacientes de edad avanzada o pacientes con insuficiencia renal o hepática.

#### Población pediátrica

Minoxidil no se debe utilizar en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la ausencia de datos de seguridad y eficacia en esta población.

#### Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas son de naturaleza dermatológica (prurito, dermatitis, sequedad, irritación cutánea, eczema, hipertrichosis), generalmente de intensidades leve-moderadas y reversibles al suspender el tratamiento. Estos efectos adversos pueden depender de la dosis de minoxidil administrada (prurito, sequedad, irritación, eczema) así como de la forma de administración (hipertrichosis).

Las frecuencias siguen la siguiente convención:

**Muy frecuente (=1/10)**

**Frecuente (=1/100 a <1/10)**

**Poco frecuente (=1/1,000 a <1/100)**

**Raras (=1/10,000 a <1/1,000); Muy raras (<1/10,000)**

**Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).**

Órganos o sistemas	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del sistema inmunitario	No conocida	Reacciones alérgicas incluyendo angioedema Hipersensibilidad Dermatitis alérgica de contacto
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Cefalea
	Poco frecuente	Mareo, parestesias, debilidad, malestar, neuritis y alteración del gusto
Trastornos psiquiátricos Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)	Frecuencia no conocida	Depresión
Trastornos oculares	No conocida	Irritación ocular, visión alterada.
Trastornos cardiacos	Raros	Palpitaciones Taquicardia Dolor torácico
Trastornos vasculares	No conocida	Hipotensión
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuente	Otitis (particularmente otitis externa)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuente	Disnea

Órganos o sistemas	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuente	Nauseas
	No conocida	Vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Prurito
		Erupción
	Poco frecuente	Hipertrichosis (vello no deseado en zonas diferentes al cuero cabelludo, incluyendo crecimiento de vello facial en mujeres) Reacciones alérgicas, eczema,
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	No conocida	Pérdida temporal del cabello Cambios de color del cabello Textura anormal del cabello Cabello poco uniforme
	Frecuente	Aumento de peso
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuente	Edema periférico

Órganos o sistemas	Frecuencia	Reacción adversa
	No conocida	Reacciones del lugar de administración (esto a veces incluye estructuras cercanas como las orejas y la cara y típicamente consiste en prurito, irritación, dolor, rash, edema, piel seca y eritema; a veces puede ser más severo e incluir exfoliación, aparición de ampollas, dermatitis, sangrado y ulceración).

**Interacciones:**

Aunque no ha sido clínicamente demostrado, existe la posibilidad del minoxidil de incrementar el riesgo de hipotensión ortostática en pacientes en tratamiento concomitante con vasodilatadores periféricos y fármacos antihipertensivos como guanetidina y derivados.

Los estudios de interacción farmacocinética de medicamentos humanos revelaron que la tretinoína y la antralina incrementan la absorción percutánea de minoxidil como resultado de un aumento de la permeabilidad del estrato córneo; el dipropionato de betametasona aumenta las concentraciones de minoxidil en los tejidos locales y disminuye la absorción sistémica de minoxidil

**Condición de Venta: Con fórmula médica**

**Vía de Administración: Tópica**

**3.2.2. IMPLANTE DE COLÁGENO PARA RELLENO DE DEFECTOS**

Radicado : 17083151  
 Fecha : 08/08/2017  
 Interesado : Dirección de Dispositivos Médicos y Otras Tecnologías

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de si el producto de la referencia es considerado como producto biológico, lo anterior teniendo en cuenta que la empresa Promed Quirúrgicos EU solicito Registro Sanitario y declaro las siguientes condiciones:

- Nombre del producto: Chondrofiller Gel – Chondrofiller Liquid / Implante de Colágeno para Relleno de Defectos.
- Indicaciones: Es un implante de colágeno reabsorbible que protege la zona dañada y posibilita que se injerten los condrocitos, favoreciendo así la regeneración del cartílago en diferentes articulaciones, como rodilla, tobillo u hombro. Sirve para rellenar áreas cartilaginosas dañadas claramente delimitadas con un diámetro de aprox. 3,6cm en todas las articulaciones como por ejemplo la rodilla, tobillo u hombro.

Componentes y composición: Está compuesto por una matriz de colágeno densa (Colágeno tipo I)

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el producto de la referencia es un producto biológico.**

### 3.2.3. ENCAPSULADORES Y REMOVEDORES DE PIOJOS

Radicado : 17086900  
Fecha : 16/08/2017  
Interesado : Dirección de Cosméticos, Aseo, Plaguicidas y Productos de Higiene Domestica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de los productos que encapsulan, ahogan y remueven los piojos preexistentes en el cuero cabelludo del ser humano.

La anterior solicitud de justifica por el concepto emitido por la Dirección de Dispositivos médicos y Otras tecnologías conceptuó “(...) de acuerdo con la información allegada por el interesado se concluye que el producto se encuentra enmarcado dentro de las reglas de clasificación establecidas en el Artículo 7 Capítulo II del Decreto 4725 de 2005.(...)”

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el producto de la referencia debe ser considerado como un medicamento, como se estableció en el Acta No. 27 de 2016, numeral 3.1.6.10.**

### 3.2.4. ANESTÉSICOS LOCALES, GENERALES Y RELAJANTES

Radicado : 17079863  
Fecha : 27/07/2017

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos conceptuar acerca de los medicamentos conceptuar acerca si se deben considerar medicamentos de estrecho margen terapéutico según su normatividad, ya que teóricamente dichos medicamentos los efectos adversos son frecuentes y algunos catastróficos (ejemplo compromiso cardiovascular como arritmias, hipotensión, hipertensión, compromiso respiratorio como depresión respiratoria, relajación muscular residual, reacciones anafilácticas y anafilactoides, paro cardiaco y muerte) con margen estrecho entre las dosis eficaz y la dosis toxica.

Lo anterior con el fin de obtener información sobre el listado de medicamentos de estrecho margen terapéutico los cuales deben tener estudio de bioequivalencia, según la última normatividad (Resolución 1124 de 2016) ya que solo aparecen:

- Antineoplásicos
- Antocoagulantes
- Antiarrítmicos
- Anticonvulsivantes
- Antiparkinsonianos
- Digitalicos
- Inmunosupresores
- Teofilina y sus sales
- Antirretrovirales

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

### 3.2.5. RADIESSE (+) LIDOCAINA

Radicado : 17080964  
Fecha : 31/07/2017  
Interesado : Raisbeck & Castro S.A.S.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos conceptuar acerca de los medicamentos modificar el concepto emitido en el Acta No. 12 de 2017 con el fin de clasificar el producto Radiesse (+) Lidocaina como Dispositivo médico.

Clase III conforme a lo dispuesto en normativas internacionales y en la normativa de la Republica de Colombia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido mediante Acta No. 12 de 2017, numeral 3.10.2. “Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que dado que la lidocaína tiene efecto farmacológico en el preparado, aunque sea para controlar el dolor local y facilitar el procedimiento, no puede ignorarse que ejerce una acción farmacológica, lo que clasifica el producto como medicamento, por tanto se ratifica el concepto del Acta No. 24 de 2016, numeral 3.11.2” esta ultima estipulaba: “Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que dada la composición y debido a que tiene un efecto farmacológico debe ser considerado como medicamento.”

### 3.2.6. AMBISOME®

Radicado : 17083664  
Fecha : 09/08/2017  
Interesado : Stendhal Colombia S.A.S

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos conceptuar acerca de los medicamentos conceptuar acerca de la clasificación del producto de la referencia como de síntesis química o Biológica, teniendo en cuenta que contiene Anfotericina B liposomal como ingrediente farmacéutico activo, cuyo precursor es obtenido a partir de la fermentación del microorganismo *Streptomyces nodusus*, el cual es sometido a subsecuentes etapas de extracción y purificación hasta la obtención de una sustancia con estructura química definida y plenamente establecida.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el principio activo Anfotericina B liposomal no es considerado un medicamento biológico.

### 3.2.7 BD POSIFLUSH 4% SODIUM CITRATE LOCK

Radicado : 17083286  
Fecha : 08/08/2017  
Interesado : Becton Dickinson de Colombia Ltda.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos conceptuar acerca de los medicamentos conceptuar acerca de la clasificación del producto de la referencia, teniendo en cuenta sus características y de esta forma se confirme si puede ser catalogado como Dispositivo Medico combinado o si debería estar bajo la clasificación de medicamentos.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el producto de la referencia no es un medicamento ya que esta destinado a mantener la funcionalidad del cateter

### 3.2.8. FINASTERIDE

Radicado : 17077899  
Fecha : 24/07/2017  
Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

La Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora informe de seguridad referente al riesgo de casos raros de depresión e ideas suicidas asociadas al uso de finasteride.

Lo anterior teniendo en cuenta que el 24 de mayo de 2017, la Agencia Regulatoria del Reino Unido (MHRA), describe que ha recibido informes de depresión y, en casos raros, pensamientos suicidas en los hombres que están siendo manejados con finasteride 1 mg (Propecia) para la pérdida de cabello de patrón masculino, los episodios depresivos también se asocia con finasteride 5 mg (Proscar).

Con respecto a los informes de depresión mayor y pensamientos suicidas, algunos hombres han reportado episodios de enfermedad depresiva en asociación con el uso de Propecia para la pérdida de cabello de patrón masculino. Algunos hombres también reportaron tener pensamientos suicidas.

Adicionalmente, La depresión y pensamientos suicidas han sido reportados en hombres con y sin una historia previa de depresión, estos estados de ánimo

depresivo se ha reconocido previamente con Propecia. Una reciente revisión de la evidencia ha sugerido se puede producir una depresión importante, y está siendo incluido en la información de seguridad del producto para el Reino Unido.

La información del producto Proscar ya enumera la depresión como una posible reacción adversa y está siendo actualizado a la luz de una reciente revisión.

Por otra parte en cuanto a la disfunción sexual se ha reportado en asociación con finasteride, e incluye disminución de la libido, disfunción eréctil y trastornos de la eyaculación (tales como disminución del volumen de eyaculación).

Por lo anterior el Grupo de Farmacovigilancia después de revisar las contraindicaciones y advertencias de finasteride con registro sanitario vigente en el INVIMA, se encontró que solo están aprobados para el manejo del tratamiento de hombres con el patrón masculino de pérdida del cabello (alopecia androgénica). Por lo que recomienda incluir dentro de las advertencias:

- Riesgo de presentar episodios depresivos.
- Riesgo de cursar con trastornos sexuales, entre las cuales puede presentar disminución de la libido, disfunción eréctil, y trastornos de la eyaculación.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, recomienda llamar a Revisión de Oficio a todos los productos con principio activo finasteride, con el fin de ajustar su información farmacológica en lo siguiente:

**Precauciones y advertencias:**

- **Riesgo de presentar episodios depresivos.**
- **Riesgo de cursar con trastornos sexuales, entre las cuales puede presentar disminución de la libido, disfunción eréctil, y trastornos de la eyaculación.**

### 3.2.9. NIMESULIDA

Radicado : 17078030

Fecha : 25/07/2017

Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

La Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora informe de seguridad

referente a los medicamentos que contienen como principio activo nimesulida frente al comunicado emitido por la Red de Centros de Información de Medicamentos de Latinoamérica y el Caribe (Red CIMLAC).

Lo anterior teniendo en cuenta que en marzo de 2017 la Red de Centros de Información de Medicamentos de Latinoamérica y del Caribe publicó un boletín informativo sobre la hepatotoxicidad grave asociada al uso de nimesulida con suficiente evidencia para solicitar su retiro del mercado latinoamericano, ya que se considera un problema de salud pública. La falla hepática secundaria a medicamentos corresponde aproximadamente a un 10% de los casos a nivel mundial, siendo la primera causa de falla fulminante en Europa y Estados Unidos.

En Latinoamérica las medidas tomadas por las agencias reguladoras en los distintos países para disminuir el riesgo de daño hepático, no son uniformes.

Por otra parte el daño hepático se da por un mecanismo idiosincrásico metabólico, que es independiente de la dosis y dependiente del paciente, generando metabolitos tóxicos que se acumulan dando un periodo de latencia que es variable hasta la aparición de los síntomas. Otra posibilidad consiste en la transformación de antígenos hepáticos en neoantígenos los cuales generan una reacción inmunológica. La hepatotoxicidad por nimesulida se puede manifestar de dos formas colestasis (más frecuente en hombres) y necrosis hepatocelular (más frecuente en mujeres).

La nimesulida nunca fue aprobada en Estados Unidos de América, Reino Unido, Canadá, Australia y Nueva Zelanda por su perfil de seguridad. Las agencias de España y Francia aprobaron la comercialización de este medicamento en un principio pero luego la suspendieron. En Francia la Revue Prescrire (Publicación especializada en prescripción de medicamento en Francia), publicó una reevaluación del perfil de seguridad de nimesulida con base en los reportes de eventos adversos hepáticos allegados por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), bases de datos europeas de farmacovigilancia y en una exhaustiva revisión de la literatura. Se reportaron en total 574 casos con lesión hepática (colestasis, ictericia, insuficiencia hepática, hepatitis y muerte por falla hepática).

Por su parte en 2012 la EMA después de su revisión sobre la seguridad de nimesulida, determinó que había mayor riesgo de hepatotoxicidad con este medicamento en comparación con otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

En cuanto a la información obtenida de las agencias reguladoras de referencia en Latinoamérica entre las que se encuentran Cuba (CEGMED), Argentina (ANMAT), Brasil (ANVISA), México (COFEPRIS) y Colombia (INVIMA), se encontró que en

Cuba la nimesulida nunca fue registrada. Argentina suspendió la comercialización de nimesulida en el 2009. Por su parte Brasil, México y Colombia, contraindicaron su uso en menores de 12 años y emitieron recomendaciones para su uso en la población adulta en los años 2005, 2012 y 2013, respectivamente. Otros países de la región han establecido distintas medidas regulatorias, cabe anotar que a nivel regional se han presentado varios casos de hepatotoxicidad asociada al uso de nimesulida, información que se ha obtenido de varias fuentes como revisión de la literatura, Vigibase ® y los centros de farmacovigilancia latinoamericanos.

Por lo anterior el Grupo de Farmacovigilancia concluye y recomienda lo siguiente:

- Existe en el mercado varias alternativas para manejo del dolor y la inflamación del sistema musculo esquelético en el grupo de antiinflamatorios.
- La nimesulida nunca fue aprobada en Estados Unidos de América, Reino Unido, Canadá, Australia y Nueva Zelanda por su perfil de seguridad. Las agencias de España y Francia aprobaron la comercialización de este medicamento en un principio pero luego la suspendieron. En Francia la Revue Prescrire (Publicación especializada en prescripción de medicamento en Francia), publicó una reevaluación del perfil de seguridad de nimesulida con base en los reportes de eventos adversos hepáticos allegados por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), bases de datos europeas de farmacovigilancia y en una exhaustiva revisión de la literatura. Se reportaron en total 574 casos con lesión hepática (colestasis, ictericia, insuficiencia hepática, hepatitis y muerte por falla hepática).
- En cuanto a la información obtenida de las agencias reguladoras de referencia en Latinoamérica entre las que se encuentran Argentina (ANMAT) en 2009 publicó un boletín en el que informa la cancelación de nimesulida, Perú (DIGEMID) en 2009 suspende el registro sanitario de nimesulida debido al riesgo de hepatotoxicidad, Chile (ISP) en 2017 suspendió la distribución y comercialización de los medicamentos que contengan nimesulida, Cuba no otorgó registro sanitario para productos que contengan nimesulida. Por su parte Brasil, México y Colombia, contraindicaron su uso en menores de 12 años y emitieron recomendaciones para su uso en la población adulta en los años 2005, 2012 y 2013, respectivamente.
- La Red de Centros de Información de Medicamentos de Latinoamérica y el Caribe (Red CIMLAC) con el apoyo de la Red de Farmacovigilancia de las Américas, constituida por los representantes del área de Farmacovigilancia de las Autoridad Reguladoras Nacionales y de la OPS/OMS realizó un informe que presenta la evaluación de los riesgos asociados al uso de nimesulida. Este informe fue preparado por participantes de la Red CIMLAC.

constituida por los Centros de Información de Medicamentos de: Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, Ecuador, El Salvador, Guatemala, México, Nicaragua, Panamá, Paraguay, Perú, Uruguay y Venezuela. En él, se recomienda aplicar las medidas regulatorias que crean oportunas frente a la información referida y consignada en este informe de seguridad.

- Cabe anotar que a nivel regional se han presentado varios casos de hepatotoxicidad asociada al uso de nimesulida, información que se ha obtenido de varias fuentes como revisión de la literatura, Vigibase® y los centros de farmacovigilancia latinoamericanos (4).
- Si bien no se han reportado en Colombia casos de mortalidad o hepatotoxicidad fulminante, los estudios internacionales revelan un riesgo relativo mayor en su uso comparado con otros AINEs, por tal razón no se considera que el beneficio del consumo de este producto supere el riesgo.
- Se recomienda que posterior al análisis de los datos presentados en este informe se determine la conveniencia de cancelar el registro sanitario de los medicamentos que contengan nimesulida.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, recomienda llamar a Revisión de Oficio a todos los productos con principio activo nimesulida, con el fin de evaluar a la luz de la información científica actual la real utilidad y seguridad de estos productos.

### 3.2.10. MEDIOS DE CONTRASTE YODADOS (MCI)

Radicado : 17077901  
Fecha : 21/07/2017  
Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

La Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora informe de seguridad referente a los medicamentos Medios de Contraste Yodados (MCI) frente al comunicado emitido por la Agencia Health Canada.

Lo anterior teniendo en cuenta que la agencia Health Canada emite una publicación el 24 de abril, relacionada con “Medios de Contraste Yodados (MCI) - Riesgo potencial de hipotiroidismo”, la cual fue originada por una publicación de la

FDA. Esta publicación cuenta con un análisis adicional situacional de Health Canada.

Adicionalmente en 2015, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) emitió una solicitud de modificación de etiquetado a todos los fabricantes de MCI para incluir información relacionada con casos raros de hipotiroidismo reportados en lactantes después del uso de productos MCI.

Por otra parte Health Canada ha evaluado la posible asociación entre la exposición a MCI y el desarrollo de hipotiroidismo en pacientes adultos y pediátricos. Health Canada identificó 10 casos internacionales de hipotiroidismo después de la exposición a MCI y determinó que la asociación causal era probable en 3 casos y posible en 7 casos. Si bien se pudo encontrar una asociación causal a cualquier edad, los recién nacidos prematuros y neonatos representaron la mayoría de los casos (2 probables y 4 posibles). De los 10 casos internacionales, los 3 casos probables se consideran "recuperados", pero 2 casos se consideran "no recuperados" y 5 casos son desconocidos. Los 10 casos fueron considerados graves.

La evaluación también examinó otras publicaciones científicas y encontró pruebas adicionales de un vínculo entre el uso de MCI y el riesgo potencial de hipotiroidismo. La mayoría de los informes incluían a lactantes, pero algunos de ellos eran adultos. La revisión de la literatura científica publicada identificó un mecanismo mediante el cual la exposición a MCI podría conducir a hipotiroidismo en poblaciones sensibles (por ejemplo, infantes y especialmente pre-términos, ancianos y aquellos con enfermedad tiroidea subyacente).

La evaluación de Health Canada concluyó que existe un riesgo potencial de hipotiroidismo después de la exposición a MCI, particularmente en lactantes.

Por lo anterior el Grupo de Farmacovigilancia recomienda incluir como advertencia en las etiquetas, insertos y en la información para prescribir de los medicamentos que pertenecen a los medios de contraste yodados:

- Se han presentado reportes pos-comercialización sobre casos de disfunción tiroidea tras la exposición al medio de contraste yodado (MCI), principalmente en neonatos.
- Se debe monitorear la función tiroidea en los neonatos expuestos a medios de contraste yodados (MCI).

- Los titulares de estos medicamentos deben realizar farmacovigilancia activa, para garantizar la monitorización intensiva que permita la detección temprana o previa de estos eventos adversos.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, recomienda llamar a Revisión de Oficio a todos los productos que pertenecen a los medios de contraste yodados, con el fin de ajustar su información farmacológica en lo siguiente:

**Precauciones y advertencias:**

- Se han presentado reportes pos-comercialización sobre casos de disfunción tiroidea tras la exposición al medio de contraste yodado (MCI), principalmente en neonatos.
- Se debe monitorear la función tiroidea en los neonatos expuestos a medios de contraste yodados (MCI).
- Adicionalmente la sala recomienda que los titulares de estos medicamentos realicen farmacovigilancia activa que permita la detección temprana o previa de estos eventos adversos.

**3.2.11. 17089404**

Fecha : 24/08/2017

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos conceptuar acerca de los medicamentos conceptuar acerca de lo siguiente:

Actualmente se tienen clasificados como alimentos los suplementos dietarios antes medicamentos como Ensure y Glucerna entre otros; esto porque la Sala Especializada de Medicamentos considero que “los productos que brinden soporte nutricional cuya via de administración sea enteral debe ser considerados alimentos”

El problema es la indebida interpretación que se hace del concepto lo cual permite la vulneración de la normativa sanitaria. Los productos Ensure y Glucerna en sus indicaciones (que no son propias de alimentos) van en contra de los alimentos que se recomienda como alimento plus y desincentivan la nutrición adecuada. El producto se publicita como alimento pero no le están dando los atributos farmacéuticos por lo que se evaden las normas de alimentos especialmente la ley

9 de 1979, no se comercializan un segmento especial sino que ahora se dirigen a todos los grupos poblacionales señalando su necesidad de consumo en niños.

Por lo anterior solicita se revise el concepto y se considere como el producto ensure y glucerna desnaturalizan la condición de los alimentos y crean error y engaño, especialmente porque estos productos hoy se están dirigiendo a todos los grupos poblacionales, especialmente a niños, ofreciendo entre otros beneficios para el crecimiento y señalando la necesidad de su consumo lo cual va contra las prácticas de la nutrición responsable, debiendo ser ajustados a su comercialización y publicidad a los suplementos dietarios.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora remite la presente consulta a la Sala Especializada de Alimentos y Bebidas mediante radicado 17108197 del 13/10/2017.

### 3.2.12. RADICADO 17028259

Fecha : 10/03/2017

Interesado : Tecnoquímicas

El interesado presenta la Sala de Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora el siguiente planteamiento:

Tenemos un desarrollo de Ketoprofeno liberación prolongada en cápsula por 150mg, libera 75mg de forma inmediata y 75mg en forma prolongada similar al Bi-profenid de Sanofi-Aventis. Como Ketoprofeno es una molécula con más de 40 años de uso, nos encontramos el innovador de este producto. Nuestro desarrollo es similar a la tecnología de liberación usada por Biprofenid, con los mismos perfiles de liberación in vitro. Como este Bi-profenid ya está aprobado en Colombia.

- ¿Podemos hacer el estudio de bioequivalencia comparativa contra ellos?
- En caso contrario ¿contra qué producto de referencia que tenga igual concentración y forma de liberación nos sugieren? Los que hemos encontrado de Mylan tienen 100mg o 200mg.

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

### 3.3. ACLARACIONES

#### 3.3.1. ACTILYSE 50 mg AMPOLLAS

Expediente : 33103

Radicado : 2017146939

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos aclara el concepto emitido en el Acta No. 12 de 2017 numeral 3.3.4., en el sentido de indicar que los puntos aprobados para el producto de la referencia, son los siguientes y no como aparece en el acta de la referencia:

- **Modificación de indicaciones.**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Inserto versión 20170126 de 26/Enero/2017**
- **Información para prescribir versión 0002-12 de 26/Enero/2017**

**Nuevas indicaciones:**

- **Tratamiento trombolítico en el infarto agudo de miocardio,**
- **Tratamiento trombolítico en la embolia pulmonar masiva aguda con inestabilidad hemodinámica,**
- **Tratamiento trombolítico del accidente cerebrovascular isquémico agudo**

**Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:**

**Contraindicaciones**

En general, para todas las indicaciones, Actilyse® no debe ser administrado a pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo alteplasa, a la gentamicina (una traza residual del proceso de fabricación) ni a cualquiera de los excipientes.

Tal como sucede con todos los trombolíticos, y en general para todas las indicaciones, Actilyse® no debe ser utilizado en los casos en que existe un alto riesgo de hemorragia, como por ejemplo:

- **Trastorno hemorrágico significativo actual o durante los últimos 6 meses, diátesis hemorrágica conocida.**
- **Pacientes en tratamiento con anticoagulantes por vía oral, p. ej., warfarina sódica (RIN >1,3).**
- **Antecedentes de daño al sistema nervioso central (p. ej., neoplasia, aneurisma, cirugía intracraneal o de la médula espinal).**

- Antecedentes, evidencia o sospecha de hemorragia intracraneal, incluida la hemorragia subaracnoidea.
- Hipertensión arterial severa no controlada.
- Cirugía mayor o traumatismo importante en los últimos 10 días (incluido cualquier traumatismo asociado con el infarto agudo de miocardio actual), traumatismo reciente de cabeza o de cráneo.
- Resucitación cardiopulmonar prolongada o traumática (>2 minutos), parto obstétrico en el transcurso de los últimos 10 días, punción reciente de un vaso sanguíneo no comprimible
- (p. ej., punción de la vena yugular o subclavia).
- Enfermedad hepática severa, incluidas insuficiencia hepática, cirrosis, hipertensión portal (várices esofágicas) y hepatitis activa.
- Endocarditis bacteriana, pericarditis
- Pancreatitis aguda
- Enfermedad gastrointestinal ulcerosa documentada durante los últimos 3 meses
- Aneurismas arteriales, malformaciones venosas/arteriales.
- Neoplasia con mayor riesgo de sangrado

En las indicaciones de infarto agudo de miocardio y embolia pulmonar aguda también aplican las siguientes contraindicaciones:

- Antecedentes de accidente cerebrovascular hemorrágico o accidente cerebrovascular de origen desconocido.
- Accidente cerebrovascular isquémico o ataques isquémicos transitorios (AIT) dentro de los 6 meses previos, excepto accidente cerebrovascular isquémico agudo actual producido dentro de las últimas 4,5 horas.

En la indicación de accidente cerebrovascular isquémico agudo también aplican las siguientes contraindicaciones:

- Síntomas de ataque isquémico que comenzaron más de 4,5 horas antes del inicio de la infusión o desconocimiento del momento de inicio de los síntomas.
- Síntomas de accidente cerebrovascular isquémico agudo que fueron leves o mejoraron rápidamente antes del inicio de la infusión.
- Accidente cerebrovascular severo según la evaluación clínica (p. ej., NIHSS >25) y/o por estudios de diagnóstico por imágenes adecuados.
- Convulsiones al inicio del accidente cerebrovascular.

**Antecedentes de accidente cerebrovascular o traumatismo de cabeza serio en los últimos 3 meses.**

- Combinación de accidente cerebrovascular y diabetes mellitus.
- Administración de heparina dentro de las 48 horas previas al inicio del accidente cerebrovascular con tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) elevado en la presentación.
- Recuento de plaquetas inferior a 100.000/mm<sup>3</sup>.
- Presión arterial sistólica >185 o presión arterial diastólica >110 mmHg, o necesidad de manejo agresivo (medicación i.v.) para reducir la presión arterial a estos límites.
- Glucemia <50 o >400 mg/dl.

Actilyse® no está indicado para el tratamiento de accidente cerebrovascular agudo en niños y adolescentes menores de 18 años. Para su uso en pacientes de más de 80 años de edad.

#### Advertencias y precauciones especiales

Debe seleccionarse cuidadosamente la presentación del producto de acuerdo a las indicaciones.

Las siguientes advertencias y precauciones especiales aplican para el tratamiento del infarto agudo de miocardio, la embolia pulmonar aguda y el accidente cerebrovascular isquémico agudo:

Actilyse® debe ser utilizado por médicos con experiencia en la administración de tratamiento trombolítico y con los medios para monitorear esa administración. Al igual que con otros trombolíticos, se recomienda que durante la administración de Actilyse® haya disponible medicación y equipo de resucitación estándar en todas las circunstancias.

#### Hipersensibilidad

Tras el tratamiento no se ha observado formación sostenida de anticuerpos contra la molécula del activador recombinante del plasminógeno tisular humano. No hay experiencia sistemática con la readministración de Actilyse®. Las reacciones anafilactoides asociadas a la administración de Actilyse® son poco frecuentes y pueden deberse a la hipersensibilidad al principio activo alteplasa, a la gentamicina (una traza residual del proceso de fabricación) o a cualquiera de los excipientes. El tapón del vial de vidrio con Actilyse® en polvo contiene caucho natural (un derivado del látex), el cual puede provocar reacciones alérgicas.

En el caso de producirse una reacción anafilactoide, debe suspenderse la infusión e iniciarse el tratamiento adecuado.

Se recomienda el monitoreo principalmente de pacientes que reciben inhibidores de la ECA en forma concomitante.

### Sangrado

La complicación más común observada durante el tratamiento con Actilyse® es el sangrado. El uso concomitante de anticoagulación con heparina puede contribuir al sangrado. Como la fibrina es lisada durante el tratamiento con Actilyse®, puede presentarse sangrado en lugares de punción reciente. Por lo tanto, el tratamiento trombolítico requiere prestar cuidadosa atención a todos los posibles lugares de sangrado (incluyendo los de inserción de catéteres, punción arterial y venosa y punción con agujas). El uso de catéteres rígidos, inyecciones intramusculares y todo manejo innecesario del paciente debe ser evitado durante el tratamiento con Actilyse®.

En caso de presentarse sangrado severo, en particular hemorragia cerebral, debe interrumpirse el tratamiento fibrinolítico y la administración concomitante de heparina debe suspenderse inmediatamente. Debe considerarse la administración de protamina si se ha administrado heparina dentro de las 4 horas previas al inicio del sangrado. Puede indicarse el uso racional de productos de transfusión en los pocos pacientes que no respondan a estas medidas conservadoras.

Después de cada administración debe realizarse una reevaluación clínica y de laboratorio, para considerar la necesidad de transfundir crioprecipitado, plasma fresco congelado y plaquetas. Es deseable alcanzar un nivel de fibrinógeno de 1 g/l con la infusión de crioprecipitado. Como última alternativa se dispone de agentes antifibrinolíticos. También debe considerarse el uso de antifibrinolíticos.

No debe administrarse una dosis superior a 100 mg de Actilyse® en el infarto agudo de miocardio, así como en la embolia pulmonar, y a 90 mg en el accidente cerebrovascular isquémico agudo porque ha sido asociado con un aumento del sangrado intracraneal.

Al igual que con todos los trombolíticos, el uso del tratamiento con Actilyse® tiene que ser evaluado cuidadosamente para balancear los posibles riesgos de sangrado con los beneficios esperados en las siguientes condiciones:

- Inyecciones intramusculares recientes o traumatismos menores recientes, como biopsias, punción de vasos mayores, masaje cardíaco para reanimación.

- Afecciones en las que existe un riesgo incrementado de hemorragia que no estén mencionadas en las contraindicaciones.
- Pacientes que reciben tratamiento anticoagulante oral:
- Puede considerarse el uso de Actilyse® cuando las pruebas de actividad anticoagulante apropiadas para los productos correspondientes no muestren actividad clínicamente relevante.

Para el tratamiento del infarto agudo de miocardio y de la embolia pulmonar aguda aplican además las siguientes advertencias y precauciones especiales:

- Presión arterial sistólica >160 mmHg
- Edad avanzada, lo cual quede aumentar el riesgo de hemorragia intracerebral. Como el beneficio terapéutico también aumenta en pacientes de edad avanzada, debe evaluarse cuidadosamente la relación riesgo-beneficio.

Para el tratamiento del infarto agudo de miocardio aplican además las siguientes advertencias y precauciones especiales:

#### Arritmias

La trombólisis coronaria puede conducir a arritmia asociada con la reperfusión.

Las arritmias por reperfusión pueden producir un paro cardíaco, pueden ser potencialmente mortales y pueden requerir el uso de tratamientos antiarrítmicos convencionales.

#### Antagonistas de la glicoproteína IIb/IIIa

El uso concomitante de antagonistas de la GPIIb/IIIa aumenta el riesgo de sangrado.

#### Tromboembolismo

El uso de trombolíticos puede incrementar el riesgo de eventos tromboembólicos en los pacientes con trombos en el lado izquierdo del corazón, p. ej., estenosis mitral o fibrilación auricular.

Para el tratamiento del accidente cerebrovascular isquémico agudo aplican además las siguientes advertencias y precauciones especiales:

El tratamiento debe ser realizado bajo la responsabilidad de un médico entrenado y con experiencia en cuidados neurológicos. Para verificar la indicación a tratar, las medidas de diagnóstico remoto pueden considerarse adecuadas.

En comparación con otras indicaciones, los pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo tratados con Actilyse® tienen un mayor riesgo de hemorragia intracraneal ya que el sangrado se produce principalmente en la región infartada. Esto aplica especialmente en los siguientes casos:

- Todas las situaciones citadas en la sección Contraindicaciones y, en general, todas las situaciones que involucran un alto riesgo de hemorragia.
- Pequeños aneurismas asintomáticos de los vasos cerebrales.
- Demora en el inicio del tratamiento
- Los pacientes pretratados con ácido acetilsalicílico (AAS) pueden tener un mayor riesgo de hemorragia intracerebral, particularmente si se demora el tratamiento con Actilyse®. No debe administrarse más de 0,9 mg de alteplasa/kg de peso corporal (máximo de 90 mg) en vista del mayor riesgo de hemorragia cerebral.
- Los pacientes de más de 80 años de edad pueden tener un riesgo incrementado de hemorragia intracerebral y un menor beneficio neto del tratamiento en comparación con los pacientes más jóvenes. Por lo tanto, el uso de Actilyse® debe sopesarse cuidadosamente frente a los riesgos anticipados para cada paciente en particular.

El tratamiento no debe iniciarse más de 4,5 horas después de la aparición de los síntomas puesto que la relación riesgo-beneficio es desfavorable, principalmente debido a lo siguiente:

- Los efectos positivos del tratamiento disminuyen con el tiempo.
- Particularmente en los pacientes con tratamiento previo con ASA, la tasa de mortalidad se incrementa.
- Existe un mayor riesgo de hemorragia sintomática.

Es necesario controlar la presión arterial durante la administración del tratamiento y durante las 24 horas posteriores. Se recomienda tratamiento antihipertensivo intravenoso si la presión arterial sistólica es superior a 180 mmHg o la presión arterial diastólica es superior a 105 mmHg.

El beneficio terapéutico se reduce en los pacientes con accidente cerebrovascular previo o con diabetes no controlada. La relación riesgo-beneficio en estos pacientes se considera menos favorable pero todavía positiva.

En los pacientes con un accidente cerebrovascular muy leve, los riesgos superan el beneficio esperado y no deben ser tratados con Actilyse®.

Los pacientes con un accidente cerebrovascular muy severo presentan un mayor riesgo de hemorragia intracerebral y muerte y no deben ser tratados con Actilyse®.

Los pacientes con infartos extensos presentan un mayor riesgo de un resultado desfavorable, incluidas hemorragia severa y muerte. En estos pacientes, debe considerarse cuidadosamente la relación riesgo-beneficio.

En los pacientes con accidente cerebrovascular, la probabilidad de un resultado favorable disminuye con el aumento de la edad, el aumento de la severidad del accidente cerebrovascular y el aumento de los niveles de glucemia al momento del ingreso, mientras que la probabilidad de discapacidad severa y muerte o sangrado intracraneal importante aumenta, independientemente del tratamiento. Los pacientes con accidente cerebrovascular severo (evaluado clínicamente y/o mediante técnicas de imagen apropiadas) y los pacientes con glucemia basal <50 mg/dl o >400 mg/dl no deben ser tratados con Actilyse®.

La reperfusión del área afectada por la isquemia puede inducir edema cerebral en la zona infartada. Debido al mayor riesgo de hemorragia, no debe iniciarse el tratamiento con inhibidores de la agregación plaquetaria dentro de las primeras 24 horas posteriores a la trombólisis con alteplasa.

Por el momento, sólo existe experiencia limitada con el uso de Actilyse® en los niños

### 3.3.2. XOLAIR ® 150 mg

Expediente : 19953339  
Radicado : 2017020245  
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

El Grupo de Apoyo de Salas Especializadas solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora solicitar aclarar en concepto emitido en el Acta No. 11 de 2017, numeral ,3.4.12, debido a que:

- La sala especializada mediante Acta No. 25 de 2016, numeral 3.6.3., recomienda llamar a Revisión de Oficio a todos los productos con principio activo omalizumab, con el fin de incluir en advertencias y precauciones: el aumento del riesgo de sufrir eventos cardiovasculares y cerebrales con el uso de este medicamento.
- Que mediante radicado 2017020245 el interesado presenta modificación de las reacciones adversas vez indican que no incluyen la frase: “el aumento del riesgo de sufrir eventos cardiovasculares y cerebrales con el uso de este medicamento” en el ítem de advertencias y precauciones. Por qué dichas modificaciones sustentan el por qué no se incluye la frase
- Que la Sala Especializada de medicamentos y productos biológicos de la comisión revisora aprobó las reacciones adversas presentadas por el interesado mediante Acta No. 11 de 2017, numeral 3.4.12, sin embargo no se pronunció si con las modificaciones de las reacciones adversas se da cumplimiento con el llamado a revisión de oficio. Lo anterior, teniendo en cuenta que el interesado allega los siguientes argumentos, con el fin de que sea levantado el llamado a revisión de oficio.
- Aclaración del interesado:
  - El inserto local ya incluye información respecto a los eventos cerebro y cardiovasculares (Eventos Tromboembólicos Arteriales, en la sección de Reacciones Adversas). Dicho texto está basado en el CDS de Novartis e incluye el análisis final del estudio EXCELS y un análisis agrupado de los estudios clínicos relacionados a los riesgos de presentar eventos tromboembólicos arteriales (incluyendo eventos cardiovasculares). El último inserto de Xolair fue aprobado en Colombia el 25 de abril de 2016 a través de la Resolución **2016012970 DE 18 de Abril de 2016**, por el cual se otorgó la Renovación del Registro Sanitario del producto en cuestión.
  - Los Eventos Tromboembólicos Arteriales fueron elegidos como punto final compuesto, los cuales incluyen muerte cardiovascular, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, angina inestable, basados en el Antiplatelet Trialist's Collaboration criteria (Antithrombotic Trialists' Collaboration 2002). Este es un punto de evaluación ya establecido el cual proporciona suficiente número de eventos que permiten mejorar la estimación de los riesgos; es mucho más exacto que medir eventos cardiovasculares y cerebrovasculares únicamente. Esta información también está presente en el último inserto aprobado en Colombia.

- De esta forma, Novartis confirma que la última información de seguridad aprobada para Xolair (Omalizumab) continúa reflejando seguridad y eficacia del producto en línea con la posición de la compañía.
- La información de seguridad de las Reacciones Adversas incluida en inserto versión 2014-PSB/GLC-0675-s de 2014, se encuentra conceptuada por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos. en Acta 10 de 2015, numeral 3.1.3.3 y aprobada mediante Resolución 2016012970 DE 18 de Abril de 2016, por el cual se otorgó la renovación del Registro Sanitario del producto de la referencia.
- Recientemente, La Honorable Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión revisora conceptuó positivamente en Acta 29 de 2016, numeral 3.4.1, la actualización de las Reacciones Adversas del producto de la referencia, en las cuales se encuentra el ítem de los Eventos Tromboembólicos Arteriales. Las Reacciones Adversas conceptuadas se encuentran incluidas en el inserto, documento NPI de 22 de Julio de 2015, el cual también fue aceptado por la Sala en esta misma Acta.
- Acorde a la información del último Reporte Periódico de Seguridad (PSUR) 21 con fecha de corte de Diciembre 31 de 2015, se concluye que aunque el estudio EXCELS mostró un reporte numérico no equitativo en los Eventos Tromboembólicos Arteriales en la cohorte de Xolair frente con la cohorte sin Xolair, esto no fue observado en el análisis de los estudios clínicos realizados para Xolair frente a Placebo. El desbalance numérico en EXCELS puede ser explicado parcialmente debido al sesgo considerando que EXCELS no representa un estudio clínico doble ciego. Por el contrario el análisis de los estudios clínicos, en el cual se usó información aleatoria de Xolair Vs Placebo resultante de los estudios clínicos doble ciego controlados, no mostró ninguna evidencia de una asociación. Esto está en línea con la información evaluada durante el periodo de evaluación cubierto en el PSUR 21.
- La CDS actual describe adecuadamente e informa sobre los Eventos Tromboembólicos arteriales. El riesgo continuará siendo rigurosamente monitoreado, será mantenido como importante riesgo potencial en el Plan de Gestión del Riesgo (RMP) y será discutido en la siguiente versión del PSUR, el cual será allegado pertinentemente al Instituto. Acorde a este análisis, los eventos cardiovasculares y cerebrovasculares no son un riesgo identificado como importante acorde a lo reportado en el documento RMP.

sin embargo, como los Eventos Tromboemólicos Arteriales si están considerados como riesgos potenciales importantes, por esa razón están incluidos tanto en el último inserto aprobado así como la última versión del documento Plan de Gestión del Riesgo elaborado para Xolair.

Para tal efecto adjuntamos la siguiente documentación:

- NPI, 22 de Julio de 2015.
- Documento Plan de Gestión del Riesgo, RMP, Versión 11.
- Documento Reporte Periódico de Seguridad, PSUR, 21.

Teniendo en cuenta lo anterior, se concluye que los productos de la referencia con los insertos previamente citados contienen la información de seguridad exigida por la Honorable Comisión Revisora mediante el llamado a Revisión de Oficio del acta en mención, al cual mediante el presente damos respuesta. Por lo tanto, el texto adicional de “el aumento del riesgo de sufrir eventos cardiovasculares y cerebrales con el uso de este medicamento”, en el ítem de Precauciones y Advertencias no está justificado en el inserto del producto.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado da respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 25 de 2016, numeral 3.6.3., ya que en la información aprobada mediante concepto del Acta No. 11 de 2017, numeral 3.4.12., el interesado se ajusta.

### 3.3.3 DICPRESINA®

Radicado : 17082818  
Fecha : 04/08/2017  
Interesado : Biotefar S.A.S

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos conceptuar acerca de los medicamentos aclarar el concepto emitido en el Acta No. 10 de 2015, numeral 3.1.5.3 como se muestra a continuación:

- Concepto aprobado por la Sala:  
Cada mL (27 gotas) de Dicpresina® Gotas, contiene Desmopresina Acetato equivalente a 400mg µg (0.4mg) de Desmopresina base
- Corrección solicitada por Biotefar S.A.S  
Cada mL (25 gotas) de Dicpresina® Gotas, contiene Desmopresina Acetato equivalente a 379mg µg (0.38mg) de Desmopresina base

Lo anterior teniendo en cuenta que durante la verificación de la equivalencia en gotas de un mililitro de producto, el gotero entregó 25 gotas y no 27 como inicialmente se solicitó. Dicha variación se originó por un error involuntario en la medición.

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

### 3.3.4. PARACETAMOL (ACETAMINOFEN) 1G/100ML SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN

Radicado : 17089665  
Fecha : 25/08/2017  
Interesado : Fresenius Kabi Colombia S.A.S

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos conceptuar acerca de los medicamentos aclarar el concepto emitido en el Acta No. 02 de 2017, numeral 3.10.1 y 3.10.2 y conceptuar acerca de si el producto Paracetamol (acetaminofen) 1g/100mL solución para infusión debe ajustarse a los conceptos emitidos en las Actas No.03 de 2014, numeral 3.6.1, Acta No. 02 de 2015, numeral 3.6.1 y Acta No. 16 de 2017, numeral 3.12.6, teniendo en cuenta los argumentos presentados en la Audiencia realizada el pasado 18 de agosto de 2017.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el producto de la referencia debe ajustarse al concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2014, numeral 3.6.1., y Acta No. 02 de 2015, numeral 3.6.1. La Sala ratifica los conceptos emitidos mediante Acta No.02 de 2017, numeral 3.10.1. y numeral 3.10.2.

Siendo las 16:00 del día 18 de Septiembre de 2017, se da por terminada la sesión ordinaria.

Se firma por los que en ella intervinieron:

\_\_\_\_\_  
**JORGE OLARTE CARO**  
Miembro SEM

\_\_\_\_\_  
**JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ**  
Miembro SEM

\_\_\_\_\_  
**MARIO FRANCISCO GUERRERO**  
Miembro SEM

\_\_\_\_\_  
**MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO**  
Miembro SEM

\_\_\_\_\_  
**JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ**  
Miembro SEM

\_\_\_\_\_  
**GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ**  
Secretaria SEM

\_\_\_\_\_  
**FRANCISCO JAVIER SIERRA ESTEBAN**  
Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos  
Presidente SEM