

COMISIÓN REVISORA
SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS
ACTA No. 01 DE 2017
SESIÓN ORDINARIA
18 y 22 DE AGOSTO 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**
 - 3.1.14 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

1. 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. REGENESIS

Expediente : 20127796
Radicado : 2017070570 / 2017081558
Fecha : 19/05/2017
Interesado : Exeltis S.A.S.
Fabricante : Laboratorios Liconsa S.A.

Composición:

Cada cápsula de gelatin blanda contiene 450mg de Aceite de pescado 10 70, 2.04 mg de Mononitrato de Tiamina, 1.87mg de Riboflavina y 20.9mg de Nicotinamida

Forma Farmacéutica: Cápsulas de gelatina blanda

Indicaciones:

Complemento Multivitamínico Prenatal

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los componentes.
- La hipervitaminosis D puede causar calcificación excesiva de los huesos y tejidos blandos.

Precauciones y Advertencias:

Conocida hipersensibilidad a los componentes o derivados de productos Marinos.

Reacciones Adversas:

EPA /DHA:

- Dolor abdominal o hinchazón
- Sangrado, leve
- Diarrea
- fatiga
- erupción
- Irritación de la piel o ardor (tópico)
- somnolencia
- Trombocitopenia
- Toxicidad por vitamina A y D
- Efectos antitromboticos e incremento en el INR, cuando el omega 3 es consumido en altas dosis.

Vitamina B1:

- Dermatológicas: Diaforesis, prurito, urticaria Gastrointestinal: Náusea
- Hematológico y oncológico: Hemorragia (en el tracto gastrointestinal)
- Neuromuscular y esquelético: Debilidad Respiratorio: Cianosis, edema faríngeo, edema pulmonar

Vitamina B2:

- Comunes
- Oftálmicas: Visión borrosa (16% a 17%), defecto epitelial de la córnea (24% a 28%), pliegue de la aleta corneal (queratocono progresivo, 24%, ectasia corneal, 9%), opacidad corneal (64% a 71% Ojo (17% a 26%), fotofobia (11% a 19%).

Serias

- Oftálmicas: queratitis ulcerativa

Vitamina B3:

Comunes

- Dermatológica: Enrojecimiento (88%)
- Gastrointestinal: Náuseas (4% a 9%), Vómitos (2% a 9%)
- Serias

Hepática: Necrosis hepática, Hepatotoxicidad
Músculo-esquelético: Rabdomiolisis (Tratamiento combinado, 0,2%)

Vitamina B5:

- Diarrea

Vitamina B6:

Comunes

- Hematológicas: Reducción del ácido fólico, en pacientes con homocistinuria recibiendo altas dosis de piridoxina (500 a 1500 miligramos diarios), no es clara la relación con la piridoxina.
- Necrológico. Parestesias y somnolencia

Vitamina B8

- Molestia gastrointestinal
- La administración de anticonvulsivos puede afectar la absorción de biotina

Ácido (6S)-5-metiltetrahidrofólico, sal de glucosamina,

- Hipersensibilidad, eritema, erupción cutánea, prurito, malestar general, disnea con broncoespasmo: Se ha informado después de la administración oral y parental de ácido fólico, y posiblemente puede presentarse con otras formas de folatos

Comunes

- Gastrointestinales: A altas dosis: Pérdida del apetito, náuseas, sabor amargo en la boca, distensión abdominal, flatulencia.
- SNC: con dosis mayores a 15 mg/d se han reportado los siguientes eventos: trastornos del sueño, problemas de concentración, irritabilidad, ansiedad, depresión, confusión, deterioro del juicio

Vitamina B12:

Comunes

- Musculoesqueléticos: artralgia (12%)
- Neurológicos: mareo (12%) y dolor de cabeza (12%)
- Respiratorio: nasofaringitis (12%)

Ascorbato de Calcio:

- Gastrointestinal: Diarrea (con dosis altas)
- Hematológicos: Sobre carga de hierro (con dosis altas)
- Renal: nefrolitiasis (con dosis altas)

Vitamina D:

Comunes

- Endocrinas, metabólicas: anormalidad lipídica
- Otras: reacciones adversas a la vitamina D
- Serias:
- Endocrinas, metabólicas: hipervitaminosis D

Vitamina E:

Serias

- Dermatológicas: Eritema multiforme
- Hemorragia
- Hepatotoxicidad
- Hemorragia retinal

Vitamina K:

- Frecuencia no definida:
- Cardiovascular: Enrojecimiento, hipertensión, hipotensión
- Dermatológicas: diaforesis, eritema, rash
- SNC: mareo
- Gastrointestinal: náuseas, disgeusia

Sulfato de Manganeso:

- Luego de intoxicación con manganeso se han descrito cambios neurológicos y desordenes extra piramidales, debilidad muscular generalizada con deterioro del habla, insomnio, desequilibrio con el movimiento, rigidez de las extremidades, incoordinación, dificultad con movimientos finos, disminución de la libido o impotencia.
- Se han observado los siguientes eventos adversos luego de intoxicación con manganeso: tremor, parestesia, calambres, pérdida de memoria a corto plazo, incontinencia urinaria, gusto metálico, anorexia, nerviosismo, convulsiones, psicosis, dermatitis.

Sulfato de Cobre:

- Altas dosis ingeridas accidentalmente de cobre han sido relacionadas con hepatotoxicidad
- Síntomas de Enfermedad de Wilson son producidos por acumulación de cobre en el cuerpo.
- Se ha reportado que tanto el exceso de cobre como su deficiencia puede jugar un papel en el desarrollo de Alzheimer y demencia.

Yoduro de potasio

Comunes:

- Dermatológicas: rash,
- Gastrointestinal: irritación gastrointestinal
- Neurológicas: Parestesia

Serios:

- Endocrinos, metabólicos: El uso prolongado y excesivo produce coto, hipotiroidismo, adenoma tiroideo.
- Inmunológicos: reacciones de hipersensibilidad

Selenito de Sodio:

- Sobre dosis de selenio ha sido asociado con pérdida de cabellos, cambio en las uña, diarrea, dermatitis, sabor metálico en la boca, respiración olor a ajo, irritabilidad, fatiga y neuropatía periférica

Sulfato de Hierro:

Comunes

- Gastrointestinales: constipación, náuseas, heces oscuras
- Serios:
- Inmunológicos: reacción de hipersensibilidad (0.8%)

Sulfato de Zinc:

Comunes

- Gastrointestinales: indigestión, náuseas y vómito

Interacciones:

DHA y EPA:

- El uso concomitante de altas dosis de Aceite de pescado y warfarina puede resultar en elevación del INR y aumentar el riesgo de sangrado.

Vitamina B1:

- Fluorouracil: La explosión concomitante de Fluorouracil-tiamina, puede resultar en reducción de los niveles de tiamina

Vitamina B2:

No se conocen interacciones importantes

Vitamina B3:

- Estatinas incluyendo sinvastatina, rosuvastatina, lovastatina, atorvastatina: El Uso concomitante de estatinas -niacina puede resultar en un riesgo incrementado de miopatía y rabdomiolisis
- Warfarina: El uso concomitante de Niacina- warfarina puede resultar en riesgo aumentado de sangrado.

Vitamina B5:

No se conocen interacciones importantes

Vitamina B6:

- Altretamina: El uso concomitante altretamina – piridoxina puede resultar en una reducción de la respuesta a la altretamina.
- Levodopa: El uso concomitante de piridoxina y levodopa puede resultar en una disminución en la efectividad del levodopa.

Vitamina B8:

- No se conocen interacciones importantes

Ácido (6S)-5-metiltetrahidrofólico, sal de glucosamina,

- Warfarina: En algunos pacientes, se ha observado interacción entre la glucosamina y la warfarina, que podría resultar en un incremento del riesgo hemorragia
- Té: la administración de té y ácido fólico, puede resultar en una reducción de la exposición del folato.
- Fenitoina: el uso concomitante fenitoina y folatos puede resultar en una reducción de los niveles séricos de folatos, y en la reducción de la efectividad de la fenitoina.
- Pirimetamina: la administración concomitante de folatos y pirimetamina, puede conducir a la pérdida de la eficacia de la pirimetamina
- Barbitúricos: la administración concomitante de barbitúricos y folatos puede llevar a una reducción de folatos y a la reducción de la efectividad de los barbitúricos

- Nitrofurantoina: El uso de folatos y nitrofurantoina concomitantemente, puede llevar al una reducción de los niveles séricos de folatos.
- Metotrexato: la administración de folatos y metotrexato, puede llevar a la reducción de los niveles séricos de los folatos.

Vitamina B12:

- Colchicina: el uso concomitante colchicina -cianocobalamina puede resultar en una reducción de la absorción de la cianocobalamina
- Omeprazol: el uso concomitante de omeprazol y cianocobalamina puede resultar en reducción de la absorción de la cianocobalamina.
- Acido amino salicílico: el uso concomitante de ácido amino salicílico y cianocobalamina puede resultar en una reducción de la absorción de la cianocobalamina.

Ascorbato de Calcio:

- Deferoxamina: El uso concomitante de ascorbato de calcio y Deferoxamina puede resultar en falla de la función cardiaca
- Amigdalina: El uso concomitante de amigdalina y ascorbate de calcio puede incrementar el metabolism de la amigdallina, conduciendo a un incremento de los niveles de cianuro
- Indinavir: La administración concomitante de ascorbato con indinavir puede resultar en la disminución de la concentración plasmática de indinavir
- Cianocobalamina: el uso concomitante de ácido ascórbico con cianocobalamina puede resultar en reducción de la cantidad de cianocobalamina disponible en sangre y deposito en el cuerpo
- Antiácidos: la administración concomitante de acido ascórbico y antiácidos puede resultar en toxicidad por aluminio (cambio en la personalidad, convulsiones, coma)

Vitamina D:

- Hidróxido de aluminio: Los análogos de vitamina D pueden aumentar la concentración sérica de hidróxido de aluminio. Específicamente, se puede

aumentar la absorción de aluminio, lo que conduce a un aumento de las concentraciones séricas de aluminio.

- Secuestrantes del ácido biliar: Puede disminuir la concentración sérica de los análogos de la vitamina D. Más específicamente, los secuestrantes de ácidos biliares (por ejemplo, colestiramina). pueden perjudicar la absorción de los análogos de la vitamina D. La administración separada de estos agentes por varias horas minimiza el riesgo potencial de la interacción.
- Sales de Calcio: Puede aumentar el efecto tóxico o eventos adversos de los Análogos de Vitamina D.
- Glicósidos cardíacos: Los análogos de la vitamina D pueden aumentar el efecto arritmogénico de los glucósidos cardíacos.
- Danazol: Puede aumentar el efecto hipercalcémico de los análogos de la vitamina D.
- Orlistat: Puede disminuir la concentración sérica de los análogos de la vitamina D. Más específicamente, el orlistat puede perjudicar la absorción de los análogos de la vitamina D. Monitoree la respuesta clínica (incluyendo el calcio sérico) a los análogos orales de vitamina D si se usa con orlistat. Si se debe usar esta combinación, considere administrar el análogo de vitamina D al menos 2 horas antes o después del orlistat.
- Sucralfato: La vitamina D Los análogos pueden aumentar la concentración sérica de sucralfato. Específicamente, se puede aumentar la absorción de aluminio a partir de sucralfato, lo que conduce a un aumento de la concentración sérica de aluminio.
- Tiazida y Diuréticos Tiazídicos: Pueden aumentar el efecto hipercalcémico de los Análogos de la vitamina D.

Vitamina E:

- Warfarina: La administración concomitante de warfarina y vitamina E puede resultar en un incremento en el riesgo de sangrado
- Colestipol: el uso concomitante de colestipol y vitamina E puede resultar la reducción de la efectividad de la vitamina E.
- Orlistat: La administración conjunta de Vitamina E y orlistat puede resultar en una reducción de la efectividad de la vitamina E.

Vitamina K:

- Warfarina: el uso concomitante de fitomenadiona y warfarina puede resultar en un cambio o fluctuación del INR
- Vitaminas liposolubles: el uso de vitamina K y vitaminas liposolubles podría resultar en un aumento de la absorción de vitaminas liposolubles

Sulfato de Manganeseo:

- No se conocen interacciones importantes

Sulfato de Cobre:

- Zinc: Altas dosis de suplementación con zinc puede inhibir la absorción gastrointestinal de cobre

Yoduro de Potasio:

- Anticoagulantes orales: El uso concomitante de agentes antitiroideos y anticoagulantes orales puede resultar en una disminución de la efectividad de los anti coagulantes
- Litio: El uso concomitante de Litio y yoduro de potasio puede genererr un incremento en el efecto hipotiroideo.

Selenito de Sodio

- No se dispone de información de interacciones

Sulfato de Hierro:

- Eltrombopag: la administración concomitante de Hierro Eltrombopag puede resultar en una reducción de las concentraciones plasmáticas de Eltrombopag
- Dimercaprol: La administración concomitante hierro y dimercaprol puede resultar en un incremento de la nefrotoxicidad
- Omeprazol. El uso concomitante de hierro y omeprazol puede resultar en una reducción de la biodisponibilidad de hierro no hemo
- Norfloxacin, ofloxacin, tetraciclina, moxifloxacin, levofloxacin, doxiciclina, ciprofloxacina la administración concomitante de hierro junto con alguno de estos antibióticos puede resultar en el reducción de la efectividad de estos antibióticos

Penicilamina; el uso concomitante de hierro y penicilamina puede generar una reducción de la efectividad de la penicilamina.

- Levotiroxina: la administración conjunta de hierro y levotiroxina, puede conducir a hipotiroidismo.
- Carbidopa, levodopa, metildopa: el uso concomitante de hierro y carbidopa, levodopa o metildopa puede resultar en una reducción potencial de la efectividad de estos medicamentos
- Rabeprazol, lanzoprazol, esomeprazol, pantoprazol: el uso concomitante de hierro y Rabeprazol, lanzoprazol, esomeprazol o pantoprazol puede resultar en una reducción de la biodisponibilidad del hierro.
- Bifosfonatos: El uso concomitante de hierro y bifosfonatos puede generar una reducción en la absorción de bifosfonatos
- Colestiramina: la administración concomitante de hierro y colestiramina puede resultar en una reducción de la efectividad del hierro

Sulfato de Zinc:

- Eltrombopag: El uso concomitante de Zinc y de etrombopag, puede resultar en la reducción de las concentraciones plasmáticas de eltrombopag.
- Moxifloxacina, oxifloxacina, levofloxacina, enoxacin, ciprofloxacina, norfloxacina, tetraciclina, gatifloxacina: la administración concomitante de zinc con algunos de los siguientes antibióticos: Moxifloxacina, oxifloxacina, levofloxacina, enoxacin, ciprofloxacina, norfloxacina, tetraciclina, gatifloxacina, puede resultar en la reducción de la efectividad de estos antibióticos.
- Penicilamina: El uso concomitante de zinc y de penicilamina, puede resultar en una reducción de la absorción de zinc.
- Cobre: El uso concomitante altas dosis de zinc y cobre puede resultar en una reducción de la absorción de zinc o de cobre

Dosificación y Grupo Etario: 1 cápsula al día

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta Libre

El interesado solicita ante la Sala Especializada de medicamentos y Productos Biológicos de la comisión revisora. Adicionalmente, se revise el alcance al radicado el cual se encuentra bajo No. 2017081558 allegado el 09 de Junio de 2016, el cual consta de 26 folios, complementando la solicitud anterior, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación Farmacológica de la Nueva Asociación y Nueva concentración
- Inclusión en Normas Farmacológicas

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe justificar con evidencia clínica la real utilidad y seguridad de las concentraciones de los componentes en el preparado para los usos propuestos.

La Sala no encuentra suficiente justificación para el uso propuesto ya que debe existir una indicación específica en los déficits de vitaminas que contiene el producto y deben allegar los estudios que demuestren la eficacia y seguridad de la actual composición en la población que proponen.

En el caso de que el interesado considere la clasificación como suplemento dietario deben ajustar las concentraciones de sus componentes según la normatividad sanitaria vigente para que sea tramitado ante la Sala Especializada de Productos Fitoterapéuticos y Suplementos Dietarios con la tarifa correspondiente.

3.1.4.2. HEMOFOLIC

Expediente : 20128065
Radicado : 2017074194
Fecha : 26/05/2017
Interesado : Exeltis S.A.S.
Fabricante : Laboratorios Liconsa S.A.

Composición:

Cada cápsula contiene 0.745mg de ácido (6s)-5-metiltetrahidrofólico, sal de glucosamina, (quatrefolic®) 0,745 mg, equivalente a (6s)-5-metiltetrahidrofolato 0.400mg y 358mg de pirofosfato férrico 358 mg micronizado, microencapsulado, equivalente a 30 mg de hierro elemental

Forma Farmacéutica: Cápsulas de gelatina blanda

Indicaciones:

Prevención y tratamiento de anemias ferropénicas y megaloblásticas por deficiencia de hierro y ácido fólico, especialmente en el embarazo.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al hierro y/o ácido fólico.

- Obstrucción intestinal, hemocromatosis, hemosiderosis, transfusiones sanguíneas repetidas, administración parenteral de hierro.
- Úlcera gástrica o duodenal y anastomosis gastrointestinal.
- Anemia perniciosa

Precauciones y Advertencias:

Debe emplearse con precaución y no debe emplearse en combinación con tratamientos de hierro parenteral en casos de úlcera duodenal, carcinoma de estómago o colitis ulcerosa.

Reacciones Adversas:

Ácido (6S)-5-metiltetrahidrofólico, sal de Glucosamina:

- Hipersensibilidad, eritema, erupción cutánea, prurito, malestar general, disnea con broncoespasmo: Se ha informado después de la administración oral y parental de ácido fólico, y posiblemente puede presentarse con otras formas de folatos

Comunes

- Gastrointestinales: A altas dosis: pérdida del apetito, náuseas, sabor amargo en la boca, distensión abdominal, flatulencia.
- SNC: con dosis mayores a 15 mg/d se han reportado los siguientes eventos: trastornos del sueño, problemas de concentración, irritabilidad, ansiedad, depresión, confusión, deterioro del juicio

Hierro

Comunes

- Gastrointestinales: constipación, náuseas, heces oscuras

Serios:

- Inmunológicos: reacción de hipersensibilidad (0.8%)

Interacciones:

Ácido (6S)-5-metiltetrahidrofólico, sal de glucosamina:

- Warfarina: En algunos pacientes, se ha observado interacción entre la glucosamina y la warfarina, que podría resultar en un incremento del riesgo hemorragia
- Té: la administración de té y ácido fólico, puede resultar en una reducción de la exposición del folato.
- Fenitoina: el uso concomitante fenitoina y folatos puede resultar en una reducción de los niveles séricos de folatos, y en la reducción de la efectividad de la fenitoina.
- Pirimetamina: la administración concomitante de folatos y pirimetamina, puede conducir a la pérdida de la eficacia de la pirimetamina
- Barbitúricos: la administración concomitante de barbitúricos y folatos puede llevar a una reducción de folatos y a la reducción de la efectividad de los barbitúricos
- Nitrofurantoina: el uso de folatos y nitrofurantoina concomitantemente, puede llevar a una reducción de los niveles séricos de folatos.
- Metotrexato: la administración de folatos y metotrexato, puede llevar a la reducción de los niveles séricos de los folatos.

Hierro:

- Eltrombopag: la administración concomitante de Hierro Eltrombopag puede resultar en una reducción de las concentraciones plasmáticas de Eltrombopag
- Dimercaprol: La administración concomitante hierro y dimercaprol puede resultar en un incremento de la nefrotoxicidad
- Omeprazol. El uso concomitante de hierro y omeprazol puede resultar en una reducción de la biodisponibilidad de hierro no hemo
- Norfloxacin, ofloxacin, tetraciclina, moxifloxacin, levofloxacin, doxiciclina, ciprofloxacina la administración concomitante de hierro junto con alguno de estos antibióticos puede resultar en el reducción de la efectividad de estos antibióticos

- Penicilamina; el uso concomitante de hierro y penicilamina puede generar una reducción de la efectividad de la penicilamina
- Levotiroxina: la administración conjunta de hierro y levotiroxina, puede conducir a hipotiroidismo.
- Carbidopa, levodopa, metildopa: el uso concomitante de hierro y carbidopa, levodopa o metildopa puede resultar en una reducción potencial de la efectividad de estos medicamentos
- Rabeprazol, lanzoprazol, esomeprazol, pantoprazol: el uso concomitante de hierro y Rabeprazol, lanzoprazol, esomeprazol o pantoprazol puede resultar en una reducción de la biodisponibilidad del hierro.
- Bifosfonatos: El uso concomitante de hierro y bifosfonatos puede generar una reducción en la absorción de bifosfonatos
- Colestiramina: la administración concomitante de hierro y colestiramina puede resultar en una reducción de la efectividad del hierro

Dosificación y Grupo Etario: 1 cápsula al día

Vía de administración: Oral

Condición de Venta: Venta Libre

Solicitud

El interesado solicita 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 asociación
- Inclusión en normas farmacológicas

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamento de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar evidencia de que el sistema de entrega garantiza la adecuada absorción de los componentes de su asociación o estudios clínicos que evidencien la eficacia real a la concentración y dosis propuesta

Expediente : 20122200
Radicado : 2017007143
Fecha : 23/01/2017
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.
Fabricante : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene:

- Naproxeno sódico 547,729 mg equivalente a naproxeno base 500 mg.
- Tizanidina clorhidrato 2,287 mg equivalente a tizanidina base 2 mg.

Forma Farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones:

- Tratamiento del dolor agudo.
- Espasmos musculares dolorosos relacionados con trastornos de la columna vertebral o que se producen tras intervenciones quirúrgicas.
- Espasticidad secundaria a trastornos neurológicos, tales como esclerosis múltiple, mielopatía crónica, trastornos degenerativos de la médula espinal, accidentes cerebrovasculares y parálisis cerebral.
- Manejo de los signos y síntomas de la Artritis Reumatoide, Osteoartritis, Espondilitis Anquilosante, Artritis Juvenil, tendinitis, bursitis, Gota aguda Y dismenorrea.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.
- Hipersensibilidad a la Aspirina y otros AINE.
- Administración concomitante con fuertes inhibidores de CYP1A2 (Citocromo P450 1A2) como fluvoxamina o ciprofloxacino.
- Administrar con especial precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática.
- Manejo del dolor peri-operatorio tras cirugía de bypass coronario.
- Embarazo, sobre todo durante el tercer trimestre.
- Lactancia materna.

Precauciones y Advertencias:

Con el uso de Tizanidina, un agonista alfa 2 adrenérgico, es importante tener en consideración las siguientes situaciones:

Hipotensión: al ser un alfa 2 adrenérgico puede inducir disminución de la presión arterial, que además suele asociarse a bradicardia, hipotensión.

ortostática, mareo y raramente síncope. Se debe advertir a los pacientes respecto a la realización de cambios bruscos de posición supina a bipedestación, además de tener especial cuidado en aquellos concomitante manejo antihipertensivo a expensas de agonistas alfa 2 adrenérgicos.

- Lesión hepática: ocasionalmente puede producir lesión hepatocelular, por lo cual es recomendable realizar control de las enzimas hepáticas al menos durante los primeros seis meses. En caso de presenciarse y persistir en el tiempo alguna anormalidad en el resultado de los paraclínicos, la suspensión del principio activo será suficiente para su resolución.
- Pacientes Embarazadas: No se han realizado estudios en mujeres embarazadas y a pesar de estudios preclínicos favorables, se aconseja administrarla solo en caso que sea estrictamente necesario. Por otro lado, se desconoce si se excreta en la leche materna, no obstante es lo esperado debido a su composición liposoluble.
- Manejo de vehículos y maquinaria: debido a su capacidad para inducir mareo y somnolencia, aunque sea en un porcentaje muy bajo de los pacientes a dosis de 2 mg, es recomendable que el paciente se abstenga de realizar estas actividades.
- Otros trastornos del sistema nervioso: Se han reportado episodios de alucinaciones visuales en el 3% de los pacientes que usan Tizanidina, no obstante se ha visto principalmente relacionado con dosis altas.
- Síndrome de retirada: Se ha observado hipotensión de rebote y taquicardia tras la interrupción súbita de Tizanidina cuando esta se venía utilizando de manera crónica y/o concomitante con antihipertensivos. Su interrupción se debe realizar de manera gradual.
- En caso de Insuficiencia renal: utilizar con precaución en pacientes con depuración de creatinina menor a 25mL/min, ya que la eliminación de la Tizanidina se vería disminuida en un 50%.
- Pacientes que toman anticonceptivos orales (ACO): Se debe utilizar con precaución ya que la depuración de la Tizanidina se puede ver reducida en aproximadamente un 50%.
- No se recomienda el uso concomitante de Tizanidina con medicamentos inhibidores de CYP1A2.

Sobredosis: Estudios de vigilancia han revelado la existencia de un total de 18 casos de sobredosis, de los cuales 5 cursaron con fatalidad y en al menos tres hubo un depresor de sistema nervioso incluido. La mayoría de los casos cursaban con depresión del sistema nervioso (somnolencia, estupor, coma), depresión cardiovascular (bradicardia, hipotensión) y depresión de la función respiratoria (falta o depresión respiratoria). Se recomienda la administración de carbón activado a dosis elevadas con el fin de forzar la diuresis y de esta manera lograr eliminar el principio activo. El tratamiento posterior deberá ser sintomático.

En cuanto al uso de Naproxeno sódico, un AINE no selectivo, es importante tener en cuenta las siguientes situaciones al momento de prescribir el medicamento y analizar los eventos adversos asociados:

- Sistema Cardiovascular: Puede ser posible que induzca hipertensión de novo o empeoramiento de ésta, lo que condiciona el riesgo de eventos cardiovasculares. Se debe utilizar con precaución en estos pacientes, monitorizando periódicamente la tensión arterial.
- Falla cardíaca congestiva y edema: En pacientes consumiendo AINE se ha observado retención de líquidos y edema, por lo cual se debe tener cuidado al prescribirlo en pacientes con falla cardíaca congestiva, hipertensión o edema por retención de líquidos. Se debe tener en cuenta el contenido de sodio de este medicamento en pacientes con restricción estricta de este compuesto.
- Gastrointestinal: Existe un mayor riesgo de ulceración, sangrado y perforación del sistema. Estos eventos ocurren en el 1% de los pacientes consumiendo AINE durante 3-6 meses y en un 2-4% en pacientes consumiéndolos durante 1 año. La prescripción debe ser muy cuidadosa en individuos con antecedentes de úlceras y sangrado GI. El riesgo de sangrado aumenta en pacientes que consumen corticoesteroides orales concomitantes, anticoagulantes, con el tabaquismo, el consumo de alcohol, la edad avanzada y el uso durante un periodo de tiempo prolongado.
- Renal: El uso crónico de AINE condiciona lesiones a este órgano como la necrosis papilar renal.
- Anafilaxia: Puede ocurrir, sobre todo si ya se ha visto con Aspirina u otros AINE.
- Reacciones dermatológicas: Puede causar dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica.

- Embarazo: Evitar ya que puede causar cierre prematuro del ductus arteriovenoso durante el tercer trimestre de gestación.
- Modelos animales han demostrado hallazgos adversos a nivel ocular, por lo cual se deberán realizar estudios complementarios en caso de ocurrir algún tipo de trastorno a nivel de este sistema.
- Hepático: Hasta un 15% de los pacientes consumiendo este medicamento pueden presentar aumento de las enzimas hepáticas y suelen deberse a un proceso de hipersensibilidad más que de toxicidad. Aproximadamente el 1% de estos pacientes ha presentado elevación tres veces superior a los niveles normales de ALT y AST.
- Se debe tener especial precaución en pacientes con enfermedad hepática alcohólica crónica donde haya una disminución de proteínas plasmáticas, especialmente Albúmina, ya que habrá un aumento de la fracción libre de Naproxeno.
- Hematológico: A veces se puede presentar anemia y esta suele ser secundaria a retención de líquidos, sangrado GI oculto, o algún efecto sobre la eritropoyesis. Los pacientes con una Hemoglobina menor a 10 g/ml que vayan a recibir terapia a largo plazo deberán ser monitorizados constantemente.
- Uso geriátrico: Aumenta la fracción libre de Naproxeno por lo cual puede ser necesario un ajuste de la dosis. Los eventos adversos GI suelen ser más graves por lo cual deben ser de especial cuidado. Al tener un mayor riesgo de disminución de la función renal lo adecuado es tener especial cuidado con estos pacientes.

Teniendo en cuenta los puntos anteriores, se debe tener especial precaución con la hipersensibilidad a cualquiera de los componentes por un lado, y por otro tener presente la posible lesión hepática que pueda inducir cualquiera de los principios activos, recordando la necesidad de realizar constante monitoreo de las enzimas hepáticas.

Reacciones Adversas:

Respecto al uso de Tizanidina, los eventos adversos principalmente reportados son mareo, somnolencia, bradicardia, hipotensión, debilidad, fatiga y xerostomía. A continuación se enuncian los síntomas según el sistema afectado y su frecuencia:

- Trastornos psiquiátricos: Raras: alucinaciones, insomnio, trastornos del sueño
 - Trastornos del sistema nervioso: Frecuentes: somnolencia, mareos
 - Trastornos cardiovasculares: Frecuentes: bradicardia, hipotensión
 - Trastornos gastrointestinales: Frecuentes: xerostomía; Raras: náuseas, alteraciones gastrointestinales
 - Trastornos hepato biliares: Muy raras: hepatitis
-
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Raras: debilidad muscular.
 - Trastornos generales: Frecuentes: fatiga
 - Pruebas de laboratorio: Frecuentes: disminución de la presión sanguínea; Raras: aumento de las transaminasas

En cuanto a los eventos adversos asociados al consumo de Naproxeno sódico, es importante en primera instancia tener en cuenta que la incidencia de estos está directamente ligada al tiempo de exposición.

Los principales problemas asociados a la ingesta de este principio activo están relacionados con el TGI.

Los siguientes son los eventos más prevalentes según el sistema:

- GI: dolor abdominal, pirosis, náuseas, constipación, diarrea, dispepsia, estomatitis, sangrado, perforación, formación de úlceras.
- SNC: cefalea, mareo, vértigo, somnolencia.
- Dermatológico: prurito, erupciones cutáneas, equimosis, rash.
- Sentidos: tinitus.
- Cardiovascular: edema.
- Paraclínicos: función renal alterada, anemia, elevación de las enzimas hepáticas, aumento del tiempo de coagulación.

En pacientes pediátricos se han reportado mayor incidencia de rash y prolongación de los tiempos de coagulación, con similar incidencia de eventos GI y del SNC y menor prevalencia de los otros eventos adversos versus los adultos.

Interacciones:

La Tizanidina no afecta el metabolismo de medicamentos procesados por el sistema del citocromo P450, no obstante presenta las siguientes interacciones medicamentosas:

- Acetaminofén: Induce un retraso de 16 minutos para lograr el Tmax del Acetaminofén.
- Alcohol: El alcohol aumenta el AUC de la Tizanidina en un 20% y su Cmax en un 15%, lo cual significa una mayor incidencia y prevalencia de efectos secundarios no deseados. Los efectos depresivos del alcohol y la Tizanidina han demostrado ser adictivos, por lo cual la combinación de ambos no es recomendada.
- Anticonceptivos Orales: se han realizado estudios con dosis de 4 mg, demostrando una disminución del 50% en la depuración del medicamento.
- Rofecoxib: puede potenciar los eventos adversos de la Tizanidina, reportado en 8 situaciones en el marco de post-mercadeo. Por lo general están relacionados con el sistema nervioso central (alucinaciones, psicosis, somnolencia, hipotonía, etc.) y del sistema cardiovascular
- (hipotensión, taquicardia, bradicardia). Todos los eventos se resolvieron al suspender uno de los medicamentos o ambos.
- No se debe administrar Tizanidina concomitante con inhibidores potentes del citocromo CYP1A2 como fluvoxamina o ciprofloxacino, pues aumentan el AUC de ésta 33 o 10 veces respectivamente y puede resultar en hipotensión prolongada y clínicamente significativa, somnolencia, mareo y disminución de la capacidad psicomotora.
- No se recomienda la administración con otros inhibidores del CYP1A2 como algunos antiarrítmicos (amiodarona, mexiletina, propafenona), cimetidina, algunas fluoroquinolonas (enoxacino, pefloxacino, norfloxacino) y ticlopidina.

Las siguientes son las interacciones medicamentosas reportadas con el uso de Naproxeno sódico:

- IECA: Disminuye el efecto antihipertensivo de estos medicamentos.
- Antiácidos y sucralfato: retardan la absorción de Naproxeno.
- Aspirina: menor unión del Naproxeno a proteínas, por ende mayor riesgo de eventos adversos.
- Colestiramina: retrasa la absorción del Naproxeno.
- Diuréticos: disminuye el efecto natriurético de la furosemida y las tiazidas en algunos pacientes. Se debe a inhibición de la síntesis de prostaglandinas.
- Litio: aumento de los niveles plasmáticos de litio y disminución en su eliminación (15% y 20% respectivamente).
- Metrotexato: puede aumentar la toxicidad del metrotexato.

Warfarina: Sinergismo para sangrado del TGI
ISRS: el uso concomitante condiciona mayor riesgo de sangrado GI

- Al tener alta afinidad por la Albúmina, se debe administrar con precaución en pacientes que consuman otros medicamentos con este tipo de afinidad: anticoagulantes cumarínicos, hidantoínas, sulfonamidas o sulfonilureas, aspirina y otros AINE.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosificación:

- La pauta de administración del Naproxeno sódico + Tizanidina clorhidrato 547.729 mg/2.287 mg oral es una tableta cada 12 horas cuando sea necesario.
- Se recomienda su consumo con alimentos y preferiblemente con agua, evitando en primera instancia las bebidas ácidas.
- Se debe ingerir la tableta entera, no se deben masticar debido al peligro potencial de úlceras bucofaríngeas.
- No se recomienda ingerir más de dos tabletas en un mismo día.

Grupo etario: Adultos mayores de 18 años.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Solicitud

El interesado solicita 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 asociación
- Inclusión en Normas Farmacológicas
- Información Para Prescribir allegada bajo radicado de la referencia (Folio 14 - 21)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe justificar con estudios clínicos las ventajas de la asociación frente a los principios activos usados individualmente.

Expediente : 20109626
Radicado : 2016066014 / 2016173130
Fecha : 02/12/2016
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S.
Fabricante : Roemmers S.A.I.C.F.

Cada dosis para preparar 5 mL de suspensión contiene:

Amoxicilina 400,00 mg (Como Amoxicilina trihidrato), Ácido Clavulánico 57,00 mg (Como Clavulanato de potasio), Ambroxol Clorhidrato 15,00 mg

Forma Farmacéutica: Suspensión

Indicaciones:

Amoxiclin Respiratorio Dúo está indicado para el tratamiento a corto plazo de las siguientes infecciones respiratorias bacterianas causadas por microorganismos productores de β -lactamasas resistentes a la Amoxicilina, que cursen con alteración de las secreciones de las vías respiratorias. En otras circunstancias, se deberá considerar la administración de Amoxicilina sola. Infecciones del tracto respiratorio superior (incluyendo nariz, garganta y oído) en particular, tonsilitis recurrente, sinusitis, otitis media. Infecciones del tracto respiratorio inferior, en particular exacerbaciones agudas de bronquitis crónica (especialmente si se considera severa), bronconeumonía.

Las infecciones mixtas causadas por organismos sensibles a la Amoxicilina y organismos productores de β -lactamasas sensibles a la combinación Amoxicilina - Ácido Clavulánico pueden ser tratadas con Amoxiclin Respiratorio Dúo. Estas infecciones no requerirán de la adición de otro antibiótico.

Contraindicaciones:

Amoxiclin Respiratorio Dúo está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a las penicilinas y al Ambroxol. Debe prestarse atención a una posible sensibilidad cruzada con otros antibióticos betalactámicos, como las cefalosporinas. Antecedentes de ictericia / disfunción hepática asociadas a la penicilina o a la administración de Amoxicilina y Ácido clavulánico.

Precauciones y advertencias:

Antes de iniciar el tratamiento con Amoxiclin Respiratorio Dúo, se debe hacer un interrogatorio minucioso acerca de antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a las penicilinas, cefalosporinas u otros alérgenos.

Se han observado cambios en pruebas de la función hepática en algunos pacientes tratados con la asociación de Amoxicilina y Ácido clavulánico. La importancia clínica de estos cambios es incierta, pero aun así Amoxiclin Respiratorio Dúo debe administrarse con precaución en pacientes con evidencia de disfunción hepática.

En raras oportunidades se observó ictericia colestásica, la cual puede ser severa pero generalmente es reversible. Los signos y síntomas pueden no ser aparentes hasta seis semanas después de finalizado el tratamiento.

En pacientes con insuficiencia renal moderada o severa, no se recomienda el uso de Amoxiclin Respiratorio Dúo.

Se han registrado reacciones de hipersensibilidad (anafilactoides) severas y ocasionalmente fatales en pacientes tratados con penicilinas. Estas reacciones son más probables en individuos con antecedentes de hipersensibilidad a la penicilina. Se han observado erupciones eritematosas asociadas a mononucleosis infecciosa en pacientes tratados con Amoxicilina.

El uso prolongado también puede llevar ocasionalmente a una proliferación excesiva de organismos no sensibles. Se recomienda administrar con precaución a pacientes con antecedentes de úlcera péptica.

Se ha reportado colitis pseudomembranosa, que puede variar entre leve a severa, por lo que es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presentan diarrea subsecuente a la administración del medicamento.

Embarazo: Los estudios de reproducción en animales (ratones y ratas) con la asociación de Amoxicilina y Ácido clavulánico administrada por vía oral y parenteral no evidenciaron efectos teratogénicos. No existe experiencia suficiente con Amoxiclin Respiratorio Dúo en mujeres embarazadas, por tal motivo su uso no está recomendado en el embarazo.

Lactancia: No existe experiencia suficiente con Amoxiclin Respiratorio Dúo durante la lactancia, por tal motivo su uso no está recomendado.

Reacciones Adversas:

Las experiencias adversas son infrecuentes y principalmente de naturaleza leve y pasajera.

Reacciones gastrointestinales: Se ha observado diarrea, indigestión, náuseas, vómitos y candidiasis mucocutánea. Raramente se ha observado colitis asociada al antibiótico (incluyendo colitis pseudomembranosa y colitis hemorrágica). Las náuseas, si bien son infrecuentes, se ven más a menudo asociadas a las dosis orales más elevadas. En caso de producirse reacciones gastrointestinales con el tratamiento oral, se aconseja administrar Amoxiclin Respiratorio Dúo al inicio de las comidas para reducir dichos efectos.

Efectos genitourinarios: Prurito, irritación y flujo vaginal.

Efectos hepáticos: Se ha observado ocasionalmente una elevación moderada y asintomática de la AST y/o ALT y la fosfatasa alcalina. Raras veces se ha registrado hepatitis e ictericia colestásica con la asociación de Amoxicilina y Ácido clavulánico, aunque estas reacciones fueron más frecuentes que con otras penicilinas. Las reacciones hepáticas, después de la administración de la asociación de Amoxicilina y Ácido clavulánico, se han observado más frecuentemente en pacientes varones y ancianos, particularmente en aquellos mayores a 65 años. El riesgo se incrementa con la duración del tratamiento por más de 14 días. Estas reacciones se han observado muy excepcionalmente en niños. Los signos y síntomas usualmente ocurren durante o inmediatamente después de finalizado el tratamiento, pero en algunos casos, pueden ocurrir hasta después de seis semanas de finalizado el mismo. Los efectos hepáticos son generalmente reversibles, pero pueden ser graves y, muy excepcionalmente, ocasionar la muerte.

Reacciones de hipersensibilidad: A veces se ha observado rash cutáneo (eritematoso y tipo urticaria). Raras veces se ha registrado eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y dermatitis exfoliativa, pustulosis exantematosa generalizada aguda (PEGA) síndrome de la enfermedad del suero y vasculitis. El tratamiento debe discontinuarse si se produce alguno de estos. Al igual que con otros antibióticos betalactámicos, se ha registrado angioedema y anafilaxia. En raras oportunidades puede producirse nefritis intersticial.

Efectos hematológicos: Al igual que con otros betalactámicos, raramente se ha registrado leucopenia, trombocitopenia y anemia hemolítica pasajeras. Raramente se ha observado prolongación del tiempo de sangrado y protrombina.

Efectos sobre el Sistema Nervioso Central: Se han observado raramente. Estos incluyen convulsiones, cefalea, vértigo e hiperactividad reversibles. Las convulsiones pueden observarse en pacientes con trastornos de la función renal o en aquellos que están recibiendo dosis altas.

Misceláneas: Muy raramente se ha reportado, decoloración dental superficial en niños. Una buena higiene bucal puede ayudar a prevenir la decoloración de los dientes y puede ser removida con el cepillado.

Interacciones:

No se recomienda el uso concomitante de probenecid. El probenecid disminuye la secreción tubular de Amoxicilina. El uso concomitante con Amoxiclin Respiratorio Dúo puede producir niveles sanguíneos elevados y prolongados de Amoxicilina pero no de Ácido Clavulánico. Se ha observado prolongación del tiempo de sangría y del tiempo de protrombina en algunos pacientes tratados con la asociación de Amoxicilina y Ácido Clavulánico. Amoxiclin Respiratorio Dúo debe utilizarse con precaución en pacientes que estén bajo tratamiento anticoagulante. Al igual que otros antibióticos de amplio espectro Amoxiclin Respiratorio Dúo puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos orales, lo cual debe ser advertido a las pacientes. El uso concomitante de allopurinol durante el tratamiento con Amoxicilina puede incrementar la probabilidad de reacciones alérgicas de la piel.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis usual diaria recomendada de Amoxiclin Respiratorio Dúo expresada en Amoxicilina / Ácido clavulánico es:

- 25 / 3,6 mg / kg / día en infecciones leves a moderadas (infecciones del aparato respiratorio superior como tonsilitis recurrente y del aparato respiratorio inferior).
- 45 / 6,4 mg / kg / día para el tratamiento de infecciones más severas (infecciones del aparato respiratorio superior como otitis media y sinusitis, infecciones del aparato respiratorio inferior como bronconeumonía).

Los cuadros siguientes sirven de guía para la administración en niños. Niños mayores de 2 años:

Amoxicilina / Ác. Clavulánico	Edad (peso)	Dosificación
25 / 3,6 mg / kg / día	2-6 años (13-21 kg)	2,5 mL de Suspensión oral dos veces por día.
	7-12 años (22-40 kg)	5,0 mL de Suspensión oral dos veces por día.
45 / 6,4 mg / kg / día	2-6 años (13-21 kg)	5,0 mL de Suspensión oral dos veces por día.
	7-12 años (22-40 kg)	10,0 mL de Suspensión oral dos veces por día.

En niños con función renal inmadura no se recomienda el uso de Amoxiclin Respiratorio Dúo.

Insuficiencia renal: En niños con una tasa de filtración glomerular (TFG) > 30 ml/minuto no se requiere ajuste de la dosificación.

En niños con TFG < 30 ml/minuto no se recomienda el uso de Amoxiclin Respiratorio Dúo.

Insuficiencia hepática: Dosificar con precaución; monitorear la función hepática a intervalos regulares. No existe hasta el momento suficiente evidencia como para establecer una recomendación de dosificación.

Para minimizar la potencial intolerancia gastrointestinal, administrar al inicio de una comida. La absorción de Amoxiclin Respiratorio Dúo se optimiza cuando se administra al inicio de una comida. El tratamiento no debe extenderse por más de 14 días sin realizar un control.

Vía de administración: Oral

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. 20160066014 del 28 de octubre de 2016 generado a partir del concepto emitido en el Acta No. 20 de 2016 numeral 3.1.4.4., con el fin de continuar con la 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 concepto emitido en el Acta No. 20 de 2016, numeral 3.1.4.4., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia puesto que no anexa estudios clínicos con la asociación propuesta.

Expediente : 20128919
Radicado : 2017083977
Fecha : 14/06/2017
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.
Fabricante : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene: Naproxeno sódico 273.823 mg equivalente a naproxeno base 250 mg, hidrocodona bitartrato 7,5 mg

Forma Farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones:

Indicado para el manejo del dolor agudo o crónico de cualquier etiología, de intensidad moderada a severa.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto
- Hipersensibilidad a la Aspirina y/u otros AINEs
- Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico.
- Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedentes de enfermedad ácido péptica.
- Depresión respiratoria, estados asmáticos.
- Administrar con especial precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal (depuración de creatinina <30 mL/min)
- Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass).
- Embarazo, sobre todo durante el tercer trimestre
- Lactancia materna.

Precauciones y Advertencias:

- Se recomienda iniciar el tratamiento con la dosis más baja posible.
- Existe un mayor riesgo de ulceración, sangrado y perforación del sistema. Estos eventos ocurren en el 1% de los pacientes consumiendo AINEs durante 3-6 meses y en un 2-4% en pacientes consumiéndolos durante 1 año. La prescripción debe ser muy cuidadosa en individuos con antecedentes de úlceras y sangrado GI. El riesgo de sangrado aumenta en pacientes que consumen corticosteroides orales concomitantes, anticoagulantes, con el tabaquismo, el consumo de alcohol, la edad avanzada y el uso durante un periodo de tiempo prolongado.
- El uso concomitante con ácido acetil salicílico incrementa el riesgo de **úlceras gastrointestinales o sus complicaciones.**

- Hidrocodona, como todos los narcóticos, puede impedir la capacidad mental y/o físicas requeridas para el desempeño de tareas potencialmente peligrosas tales como conducir un auto u operar máquinas.
- El consumo de alcohol y otros depresores del SNC puede producir depresión adictiva, cuando se combinan con este producto, por lo cual debe evitarse la combinación de estas sustancias.
- Hidrocodona puede generar hábito, por lo cual debe consumirse sólo durante el periodo y la dosis prescritos.
- Recién nacidos de madres que estuvieron consumiendo opioides previos al parto presentaron abstinencia, manifestada como irritabilidad y llanto excesivo, temblores, reflejos hiperactivos, tasa respiratoria incrementada, heces incrementadas, estornudos, bostezos, vómito y fiebre.
- Con el uso de Naproxeno es posible que induzca hipertensión de novo o empeoramiento de ésta, lo que condiciona mayor riesgo de eventos cardiovasculares. Se debe utilizar con precaución en estos pacientes, monitorizando periódicamente la tensión arterial.
- Falla cardíaca congestiva y edema: En pacientes consumiendo AINEs se ha observado retención de líquidos y edema, por lo cual se debe tener cuidado al prescribirlo en pacientes con falla cardíaca congestiva, hipertensión o edema por retención de líquidos. Se debe tener en cuenta el contenido de sodio de este medicamento en pacientes con restricción estricta de este compuesto.
- El uso crónico de AINEs condiciona lesiones renales como la necrosis papilar renal.
- Anafilaxia: Puede ocurrir, sobre todo si ya se ha visto con Aspirina u otros AINEs.
- Reacciones dermatológicas: Puede causar dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica.
- El uso en el embarazo puede causar cierre prematuro del ductus arteriovenoso durante el tercer trimestre de gestación.
- Modelos animales han demostrado hallazgos adversos a nivel ocular, por lo cual se deberán realizar estudios complementarios en caso de ocurrir algún tipo de trastorno a nivel de este sistema.
- Hasta un 15% de los pacientes consumiendo este medicamento pueden presentar aumento de las enzimas hepáticas y suelen deberse a un proceso de hipersensibilidad más que de toxicidad. Aproximadamente el 1% de estos pacientes ha presentado elevación tres veces superior a los niveles normales de ALT y AST.
- Se debe tener especial precaución en pacientes con enfermedad hepática alcohólica crónica donde haya una disminución de proteínas plasmáticas, especialmente Albúmina, ya que habrá un aumento de la fracción libre de

Naproxeno

- Hematológico: A veces se puede presentar anemia y esta suele ser secundaria a retención de líquidos, sangrado GI oculto, o algún efecto sobre la eritropoyesis. Los pacientes con una Hemoglobina menor a 10 g/ml que vayan a recibir terapia a largo plazo deberán ser monitorizados constantemente.
- Uso geriátrico: Aumenta la fracción libre de Naproxeno por lo cual puede ser necesario un ajuste de la dosis. Los eventos adversos GI suelen ser más graves por lo cual deben ser de especial cuidado. Al tener un mayor riesgo de disminución de la función renal lo adecuado es tener especial cuidado con estos pacientes.

Reacciones Adversas:

Se ordenan las frecuencias estimadas para reacciones adversas de acuerdo con el siguiente criterio: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy raras ($\geq 1/10.000$).

Relacionado con Hidrocodona:

- Muy frecuentes: Constipación, náuseas, vómito, fatiga, infecciones del tracto respiratorio superior, mareo, dolor de cabeza, somnolencia.
- Frecuentes: Tinnitus, dolor abdominal, diarrea, boca seca, dispepsia, reflujo gastroesofágico, dolor de pecho, resfriado, edema periférico, pirexia, bronquitis, gastroenteritis, gastroenteritis viral, gripa, nasofaringitis, sinusitis, infección del trato urinario, caídas, tensión muscular, disminución del apetito, artralgia, dolor de espalda, espasmos musculares, dolor musculoesquelético, mialgias, dolor en las extremidades, letargia, migraña, sedación, ansiedad, depresión, insomnio, tos, congestión nasal, dolor orofaríngeo, hiperhidrosis, prurito, rash, hipertensión, sofoco.
- Poco frecuentes: Distensión abdominal, malestar abdominal, agitación, astenia, asfixia, estado de confusión, estado de ánimo deprimido, hipersensibilidad, síndrome de abstinencia, disfagia, disnea, obstrucción esofágica, rubor, hipogonadismo, hipotensión, hipoxia, irritabilidad, disminución de la libido, malestar, discapacidad mental, estado de ánimo alterado, edema, hipotensión ortostática, palpitaciones, presíncope, síncope, pensamientos anormales, sed, tremor, retención urinaria.

Relacionado con el Naproxeno:

- Muy frecuentes: Molestias abdominales, dolor epigástrico, cefalea, náuseas, edema periférico (moderado), aumento de la tensión arterial, zumbido de oídos, vértigo, somnolencia.

Poco frecuentes: Alopecia, reacciones anafilácticas, angioedema, anemia aplásica y hemolítica, meningitis aséptica, disfunción cognitiva, colitis.

convulsiones, neumonitis eosinofílica, necrosis epidérmica, eritema multiforme, hepatitis, lesiones gastrointestinales con o sin perforación, granulocitopenia incluyendo agranulocitosis, disminución de la capacidad auditiva, hematuria, hiperpotasemia, dificultad para la concentración, insomnio, ictericia, problemas renales incluyendo glomerulonefritis, nefritis intersticial, necrosis papilar renal, síndrome nefrítico, disfunción renal, úlcera gastrointestinal, reacciones de fotosensibilidad incluyendo casos raros en que la piel muestra cuadros semejantes a la porfiria cutánea tarda o a la epidermolisis ampollosa, erupciones cutáneas, síndrome de Stevens-Johnson, trombocitopenia, estomatitis ulcerativa, vasculitis, alteraciones de la visión, vómitos. Las reacciones anafilácticas o anafilactoides ocurren normalmente en pacientes con historia de hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico y a otros antiinflamatorios no esteroideos. Esto también podría suceder en pacientes que no han mostrado previamente hipersensibilidad a estos fármacos.

Interacciones:

Relacionado a hidrocodona:

Fármacos que afectan isoenzimas del citocromo P450:

Inhibidores de CYP3A4: La co-administración de hidrocodona con ketoconazol, un fuerte inhibidor de CYP3A4, aumentó significativamente las concentraciones plasmáticas de hidrocodona.

La inhibición de la actividad de CYP3A4 por inhibidores, tales como antibióticos macrólidos (por ejemplo, eritromicina), agentes antifúngicos de tipo azol (por ejemplo, ketoconazol), e inhibidores de proteasa (por ejemplo, ritonavir), puede prolongar los efectos opioides. Se recomienda precaución al iniciar el tratamiento, continuar, o suspender inhibidores de CYP3A4. Monitorizar estos pacientes a intervalos frecuentes y considerar ajustes de la dosis hasta que se logren efectos farmacológicos estables.

Inductores de CYP3A4: Inductores de CYP3A4 pueden inducir el metabolismo de hidrocodona y, por lo tanto, pueden causar aumento del aclaramiento del medicamento que podría conducir a una disminución en las concentraciones plasmáticas de hidrocodona, falta de eficacia o, posiblemente, el desarrollo de un síndrome de abstinencia en un paciente que había desarrollado la dependencia física a hidrocodona. Si es necesaria la coadministración de hidrocodona, vigilar los signos de la abstinencia de opiáceos y considerar ajustes de la dosis hasta que se logren efectos farmacológicos estables.

Depresores del sistema nervioso central: El uso concomitante de hidrocodona con otros depresores del SNC incluyendo sedantes, hipnóticos, tranquilizantes, anestésicos generales, fenotiazinas, otros opiáceos y alcohol puede aumentar el

riesgo de depresión respiratoria, sedación profunda, coma y muerte. Cuando se considere la terapia combinada con cualquiera de los medicamentos mencionados, la dosis de uno o ambos agentes debe reducirse.

Interacciones con analgésicos opioides: Analgésicos agonistas / antagonistas mixtos (es decir, pentazocina, nalbufina, butorfanol) y analgésicos agonistas parciales (buprenorfina) puede reducir el efecto analgésico de la hidrocodona o precipitar síntomas de abstinencia en estos pacientes.

Evite el uso de opioides agonistas / antagonistas mixtos y analgésicos agonistas parciales en pacientes que reciben hidrocodona.

Inhibidores de la MAO: Hidrocodona no se recomienda para su uso en pacientes que han recibido inhibidores de la MAO en los últimos 14 días, debido a una potenciación severa e impredecible de los inhibidores de la MAO que se ha reportado con analgésicos opioides.

Anticolinérgicos: Los anticolinérgicos u otros fármacos con actividad anticolinérgica cuando se usan simultáneamente con analgésicos opioides pueden aumentar el riesgo de retención urinaria o estreñimiento severo, que puede conducir a íleo paralítico. Vigilar los pacientes para detectar signos de retención urinaria y estreñimiento, además de depresión del sistema nervioso central y respiratorio cuando se utiliza simultáneamente hidrocodona con fármacos anticolinérgicos.

Laxantes fuertes: El uso concomitante de hidrocodona con laxantes fuertes (por ejemplo, lactulosa), que aumentan rápidamente la motilidad gastrointestinal, puede disminuir la absorción de hidrocodona y el resultado en la disminución de los niveles plasmáticos de hidrocodona.

Relacionado al naproxeno:

Debido a la alta unión con proteínas plasmáticas del naproxeno, los pacientes en tratamiento con hidantoínas deben ser cuidadosamente monitorizados a fin de ajustar las dosis precisas.

No se han observado interacciones con anticoagulantes ni con sulfonilureas, pero la precaución debe ser advertida ya que ha sido observada en otros analgésicos no esteroideos de esta misma categoría.

En algunos AINEs se ha observado inhibición del efecto diurético de la furosemda.

Se ha notificado inhibición de la eliminación renal del litio, por lo que se incrementa la concentración plasmática del mismo.

Al igual que los otros antiinflamatorios no esteroideos, puede reducir el efecto antihipertensivo de los α -bloqueantes.

El probenecid puede aumentar los niveles de naproxeno en sangre y aumentar significativamente su vida plasmática media.

La administración concomitante de naproxeno y metotrexato debe ser realizada con precaución, porque se ha informado que el naproxeno, al igual que otros antiinflamatorios no esteroideos, reduce la secreción tubular de metotrexato en animales, lo que probablemente incrementa su toxicidad.

Los alimentos y antiácidos con aluminio o magnesio pueden retrasar la absorción de naproxeno, y el bicarbonato de sodio aumentarla.

Como ocurre con otros antiinflamatorios no esteroideos, el naproxeno puede incrementar el riesgo de lesión renal asociado con el uso de inhibidores de la ECA.

Dosificación y Grupo Etario:

Administración y Posología:

La pauta de administración de Naproxeno sódico 273.823 mg equivalente a naproxeno Base 250 mg+ Hidrocodona bitartrato 7,5 mg, vía oral, es una tableta cada 8-12 horas cuando sea necesario.

Se recomienda su consumo con alimentos y preferiblemente con agua, evitando en primera instancia las bebidas ácidas.

Se debe ingerir la tableta entera, no se deben masticar.

Conservar en un contenedor resistente a la luz, bien sellado, con apertura a prueba de niños, a temperatura ambiente que no supere los 30°C.

Grupo etario: Adultos y niños mayores de 15 años.

Vía de administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita 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 Asociación
Inclusión en Normas Farmacológicas

- Información Para Prescribir allegado bajo el radicado de la referencia (Folio 16 - 22)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe justificar con estudios clínicos las ventajas de la asociación a las concentraciones solicitadas frente a las ya aceptadas.

3.1.4.6. ACETAMINOFÉN MÁS HIDROCODONA BITARTRATO

Expediente : 20128736
Radicado : 2017081519
Fecha : 09/06/2017
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.
Fabricante : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición:

Cada Tableta Recubierta contiene: Acetaminofén 325 mg mas hidrocodona bitartrato 7,5mg

Forma Farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones:

Tratamiento del dolor moderado a moderadamente severo

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad previa a cualquiera de los componentes. Los pacientes con hipersensibilidad previa a otros opioides pueden exhibir sensibilidad cruzada a la hidrocodona.
- No existen estudios adecuados ni bien controlados durante el embarazo y la lactancia, por lo cual se contraindica su administración en estas situaciones.

Precauciones y Advertencias:

- Al igual que ocurre con cualquier agente narcótico, las tabletas de Bitartrato de Hidrocodona y Acetaminofén deben utilizarse con precaución en ancianos o pacientes debilitados y aquellos con impedimento severo de la función hepática o renal, hipotiroidismo, enfermedad de Addison, hipertrofia prostática o constricción uretral.
- Reflejo de la tos: Hidrocodona suprime el reflejo de la tos; como con todos los narcóticos, debería tenerse precaución cuando las tabletas de Bitartrato

de Hidrocodona y Acetaminofén se utilicen en postoperatorios y en pacientes con enfermedad pulmonar.

- Si el paciente es alérgico a cualquiera de sus ingredientes o si desarrolla signos de alergia tales como rash o dificultad para respirar, se debe suspender el tratamiento y acudir de manera inmediata al médico.
- Hidrocodona, como todos los narcóticos, puede impedir las capacidades mental y/o física requeridas para el desempeño de tareas potencialmente peligrosas tales como conducir un vehículo u operar máquinas. No se recomienda realizar ninguna de estas actividades (u otras similares), mientras se encuentre bajo tratamiento con este medicamento o en caso necesario, se deben tomar las precauciones necesarias.
- El consumo de alcohol o de otras sustancias o medicamentos que tengan efecto depresor sobre el Sistema Nervioso Central (SNC) pueden incrementar este efecto cuando se combinan con este producto, por lo cual debe evitarse la combinación de estas sustancias.
- Hidrocodona puede generar hábito. Los pacientes deben tomar el medicamento solamente por el período prescrito, en las cantidades prescritas, y de forma no más frecuente a la ordenada.
- En pacientes con enfermedad renal o hepática, se recomienda hacer vigilancia y/o monitorización de los efectos de la terapia, incluyendo por ejemplo pruebas periódicas de control de la función renal y/o hepática.
- Los pacientes que reciben otros narcóticos, antihistamínicos, antipsicóticos, agentes ansiolíticos u otros depresores del Sistema Nervioso Central (SNC) (incluyendo alcohol) de forma concomitante con Hidrocodona, pueden presentar una depresión mayor del SNC. Cuando se contempla terapia combinada, la dosis de uno o ambos agentes deben reducirse.
- Acetaminofén puede producir resultados falsos positivos para evaluaciones del ácido 5-hidroxiindolacético urinario.
- Aún no se dispone de datos o estudios concluyentes adecuados que permitan determinar si Hidrocodona o Acetaminofén tienen algún potencial para carcinogénesis, mutagénesis o impedimento de la fertilidad.
- Bebés que nacieron de madres que habían tomado opioides regularmente antes del parto serían físicamente dependientes. Los signos de abstinencia incluyen irritabilidad y llanto excesivo, temblores, reflejos hiperactivos, tasa respiratoria incrementada, heces incrementadas, estornudos, bostezos, vómito y fiebre.
- Como con todos los narcóticos, la administración de este producto a la madre poco antes del parto puede resultar en algún grado de depresión respiratoria en el neonato, especialmente si se utilizan dosis altas.
- Uso geriátrico: Hidrocodona puede causar confusión e incremento de la sedación en los ancianos. En general, la selección de dosis para un paciente de edad avanzada debería ser cautelosa, usualmente

comenzando con las dosis más bajas del rango de dosificación y manteniendo una monitorización continua.

- Hidrocodona y los principales metabolitos de Acetaminofén se excretan sustancialmente por el riñón. Por lo anterior, el riesgo de reacciones tóxicas puede ser mayor en pacientes con alteración de la función renal, como consecuencia de la acumulación del compuesto original y/o sus metabolitos en el plasma.
- Acetaminofén se ha asociado con casos de falla hepática aguda, algunas veces resultando en trasplante de hígado y muerte. La mayoría de los casos de daño hepático se asocian con el uso de Acetaminofén en dosis que exceden los 4000 mg por día, y frecuentemente involucran más de un producto que contiene Acetaminofén. El riesgo de falla hepática aguda es mayor en individuos con enfermedad hepática subyacente y en individuos que ingieren alcohol mientras toman Acetaminofén.
- Se han presentado informes de hipersensibilidad y anafilaxis (reacciones alérgicas severas) asociados con el uso de Acetaminofén. Señales críticas incluyen inflamación de la cara, boca y garganta, dificultad respiratoria, urticaria, rash, prurito y vómito. En caso de presentarse o sospecharse alguno de estos signos o síntomas, las tabletas de Hidrocodona y Acetaminofén deberán ser inmediatamente suspendidas y deberá buscar cuidado médico.
- En pacientes sensibles o en aquellos que hayan ingerido dosis altas, Hidrocodona puede producir depresión respiratoria relacionada con la dosis por la acción directa sobre el tallo cerebral centro respiratorio del cuerpo. Hidrocodona también puede afectar el centro que controla el ritmo respiratorio, y puede producir respiración irregular y/o periódica. Los efectos depresores respiratorios de los narcóticos y su capacidad para elevar la presión del fluido cerebroespinal pueden aumentarse marcadamente en presencia de trauma o daño craneano, otras lesiones intracraneales o un incremento preexistente en la presión intracraneal.
- Adicionalmente, los narcóticos producen reacciones adversas que pueden enmascarar el curso clínico de pacientes con alteración o enfermedad cerebral. La administración de narcóticos puede enmascarar el diagnóstico o curso clínico de pacientes con condiciones abdominales agudas.
- Adicionalmente, se podría generar un mal uso y/o abuso. Hidrocodona se clasifica como una sustancia controlada. Los agonistas opioides tienen el potencial de abuso y son buscados por toxicómanos. Además las personas con enfermedades adictivas, están sujetos a desviación o mal uso

Reacciones Adversas:

Los principales eventos adversos presentados por los opioides son sensación de mareo, sedación, náuseas y vómito; y por parte del acetaminofén reacciones alérgicas, rash, trombocitopenia, agranulocitosis.

Otros eventos adversos asociados a la sobredosificación y administración prolongada son:

- SNC: somnolencia, confusión, letargia, impedimento del desempeño físico y mental, ansiedad, miedo, disforia, dependencia psíquica, cambios de humor.
- Gastrointestinal: estreñimiento.
- Genitourinario: espasmo uretral, espasmo de esfínteres vesicales y retención urinaria se han reportado con el uso de opiáceos.
- Depresión respiratoria: puede producirse relacionado con la dosis por acción directa sobre el centro respiratorio localizado en el tronco del encéfalo.
- Sentidos especiales: pacientes con sobredosis crónica reportaron pérdida permanente de la audición.
- Dermatológicas: rash, prurito.

Interacciones:

- Las comidas y el uso concomitante de algunos fármacos (ej. Anticolinérgicos) pueden retardar la absorción del acetaminofén, aunque su biodisponibilidad no se afecta.
- La eliminación del Acetaminofén puede incrementarse con algunos fármacos anticonvulsivantes (Barbitúricos, Carbamazepina y Fenitoína), pero se considera que este efecto no es clínicamente significativo a las dosis usuales del Acetaminofén.
- Se han reportado sangrados anormales en pacientes recibiendo fármacos antagonistas de la vitamina K al mismo tiempo.
- Se recomienda no consumir bebidas alcohólicas ya que podría incrementarse la incidencia de eventos adversos asociados a los opioides.
- La utilización concomitante con fármacos antidiarreicos y/o anticolinérgicos puede ocasionar estreñimiento severo y/o íleo parálítico.
- Se ha descrito potenciación severa e impredecible de los inhibidores de la MAO, cuando se utilizan concomitantemente con fármacos opioides.
- El uso concomitante de Hidrocodona con otros fármacos que tengan efectos depresores sobre el sistema nervioso central podría incrementar sus efectos adversos a este nivel, incluyendo hipotensión, sedación, coma, depresión respiratoria e incluso muerte; algunos ejemplos de fármacos son: ansiolíticos, sedantes, hipnóticos, antidepresivos, algunos fármacos antipsicóticos, algunos fármacos anticonvulsivantes, otros agonistas opioides, relajantes musculares con efectos sedantes, antihistamínicos, entre otros.
- Se debe tener precaución al administrar en compañía de fármacos inhibidores del citocromo P450 CYP3A4 ya que podría reducir el metabolismo de la Hidrocodona y en consecuencia incrementar sus

concentraciones y eventos adversos; algunos ejemplos de fármacos con acción a este nivel son: amiodarona, atazanavir, darunavir, ritonavir, efavirenz, saquinavir, tamoxifen, quinolonas, macrólidos, fluconazol, fluoxetina, sertralina, itraconazol, ketoconazol, imatinib, indinavir, nifedipina, diltiazem, verapamilo, cloranfenicol, danazol, Jugo de Pomelo o Toronja, entre otros.

- De manera inversa, fármacos inductores hepáticos (como p. ej. algunos anticonvulsivantes) podrían reducir las concentraciones y por consiguiente la efectividad de la Hidrocodona.

Dosificación y Grupo Etario:

Administración y Posología:

La pauta de administración de Acetaminofén 325 mg + Hidrocodona bitartrato 7,5 mg, vía oral, es una a dos tabletas cada 4-6 horas, según necesidad.

Se recomienda que su consumo no se realice en compañía de alimentos.

Se debe ingerir la tableta entera, no se deben masticar.

No se recomienda ingerir más de doce tabletas en un mismo día.

Conservar en un contenedor resistente a la luz, bien sellado, con apertura a prueba de niños, a temperatura ambiente que no supere los 30°C.

Grupo etario: Adultos y niños mayores de 15 años.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación Farmacológica de la Nueva Asociación
- Inclusión en Normas Farmacológicas
- Información Para Prescribir allegada bajo el radicado de la referencia
-

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos considera que interesado debe ajustar la dosificación a lo conceptualizado en el Acta No. 03 de 2014, numeral 3.6.1., y Acta No. 02 de 2015

numeral 3.1.9.7., por cuanto el producto no se ajusta al esquema posológico recomendado.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe incluir en contraindicaciones depresión del sistema nervioso central y depresión respiratoria severa.

3.1.4.7. ÁCIDO ACETILSALICÍLICO 81mg + ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 1g

Expediente : 20120829
Radicado : 2016182115/ 2017082653
Fecha : 12/06/2017
Interesado : Procaps S.A.
Fabricante : Procaps S.A.

Composición:

Cada Cápsula Blanda de Gelatina contiene: Acido Acetilsalicílico 81mg y Ácidos Grasos Omega-3 1g, (Equivalente a 840 mg de EPA + DHA).

Forma Farmacéutica: Cápsula Blanda de Gelatina con forma de dosificación UnigelTM

Indicaciones:

Prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular

Contraindicaciones:

Antecedentes de hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico, pacientes con úlcera péptica, hemofilia y otras discrasias sanguíneas, insuficiencia renal avanzada, cirrosis hepática, asma o pacientes bajo tratamiento con anticoagulantes. No debe usarse en infecciones por influenza o varicela, ya que su uso se ha asociado al Síndrome de Reye en niños menores de 14 años.

Precauciones y Advertencias:

Monitoreo

Pruebas de laboratorio: En pacientes con insuficiencia hepática, la alanina aminotransferasa (ALT) y la aspartato aminotransferasa (AST) deben ser controlados periódicamente durante el tratamiento con Unigel. En algunos pacientes, tratados con EPA + DHA, se observó aumento de los niveles de ALT, sin un aumento concomitante en los niveles de AST.

En algunos pacientes, puede aumentar los niveles de LDL-C, el cual debe ser controlado periódicamente durante el tratamiento.

Los estudios de laboratorio deben realizarse periódicamente para medir los niveles de TG del paciente durante el tratamiento.

Alergia al pescado: Unigel™ contiene ésteres de ácidos grasos omega-3 (EPA y DHA) obtenidos a partir de aceite de pescado. No se sabe si los pacientes con alergia al pescado y/o los crustáceos, tienen un mayor riesgo de una reacción alérgica.

Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad: Se han realizado estudios de carcinogenicidad en ratas con dosis orales por sonda de hasta 2 g/kg/día, (hasta 5 veces la exposición sistémica humana después de una dosis oral de 4 g/día basado en una comparación de superficie corporal), sin aumento en la incidencia de tumores.

Los etil-ésteres de AG Omega-3 no resultaron mutagénicos o clastogénicos en ensayos de aberraciones cromosómicas en las células pulmonares de hámster chino V79 o en linfocitos humanos.

En un estudio de fertilidad en ratas con dosis orales por sonda de hasta 2 g/kg/día, tratadas durante 2 semanas antes y durante el apareamiento, gestación y lactancia, no se observó ningún efecto adverso sobre la fertilidad.

Abuso De Drogas y Dependencia: No se conocen efectos de abuso o dependencia ocasionados por los componentes de Unigel™. **Advertencias:** En tratamientos prolongados y para mayor seguridad se recomienda monitorear el tiempo de sangrado.

Reacciones Adversas:

Ligados ésteres etílicos de ácidos grasos de omega-3. (EPA+DHA)

Experiencia de los ensayos clínicos: Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Las reacciones adversas notificadas en al menos 3% y con una frecuencia mayor que el placebo para los pacientes tratados con EPA + DHA, basada en datos reunidos a través de 23 estudios clínicos, se enumeran en la Tabla anexa.

Tabla. Reacciones adversas que ocurren con una incidencia = 3% y mayor que el placebo en los estudios clínicos de EPA + DHA				
Reacción adversa*	EPA + DHA (N=655)		Placebo (N=370)	
	n	%	n	%
Eructos	29	4	5	1
Dispepsia	22	3	6	2
Alteraciones del gusto	27	4	1	<1
*Los estudios incluyeron pacientes con HTG y HTG severa.				

Otras reacciones adversas de los ensayos clínicos se enumeran a continuación:

- Trastornos del Sistema digestivo:
Estreñimiento, trastornos gastrointestinales y vómitos.
- Trastornos metabólicos y nutricionales:
Aumento de ALT y AST.
- Trastornos de la piel:
Prurito y sarpullido.

Ligadas a Ácido Acetil Salicílico:

Los efectos adversos más comunes del ASA¹ a dosis terapéuticas son alteraciones gastrointestinales tales como: Náuseas, dispepsia, vómitos.

Los síntomas gastrointestinales pueden ser minimizados por la administración conjunta con alimentos. Irritación de la mucosa gástrica con mínima erosión, ulceración, hematemesis y melena puede suceder. En algunos casos se presentan pequeñas hemorragias, que a menudo son asintomáticas; este evento adverso puede ocurrir en aproximadamente 70 % de los pacientes; esta situación no suele ser de importancia clínica, sin embargo, unos pocos pacientes, refieren anemia por deficiencia de hierro durante la terapia al largo plazo con ASA. Este evento adverso se puede disminuir con la utilización de comprimidos de liberación modificada con recubrimiento entérico u otro, H₂ - antagonistas, o altas dosis de antiácidos. Raramente ocurren hemorragias gastrointestinales mayores. Algunas personas, especialmente con asma crónica, urticaria o rinitis crónica, presentan una notable hipersensibilidad al ASA, lo que puede provocar reacciones como

urticaria y otras erupciones de la piel, angioedema, rinitis y grave, incluso mortal broncoespasmo paroxístico y disnea. Las personas, sensibles al ASA a menudo son sensibles a otros AINE.

El ASA Aumenta el tiempo de sangrado, disminuye la adhesividad de las plaquetas, y en grandes dosis, puede causar hipoprotrombinemia; esto puede causar otros trastornos de la sangre, incluyendo trombocitopenia.

El ASA y otros salicilatos pueden causar hepatotoxicidad, sobre todo en pacientes con artritis idiopática juvenil u otras enfermedades del tejido conectivo. En los niños el uso de la aspirina ha sido implicado en algunos casos de síndrome de Reye, que conduce a severas restricciones a las indicaciones para la terapia de ASA en los niños.

Interacciones:

Potencializa el efecto de anticoagulantes orales, heparina y agentes trombolíticos, también de los hipoglucemiantes orales. Su uso conjunto con alcohol o agentes antiinflamatorios no esteroideos aumenta el riesgo de efectos gastrointestinales. Antagoniza el efecto antihipertensivo del captopril; probablemente pueda ocurrir lo mismo con los inhibidores de la ECA. Por su efecto en el balance ácido-base, los inhibidores de la anhidrasa carbónica pueden incrementar el riesgo de intoxicación por salicilatos en pacientes que reciben grandes dosis de ácido acetilsalicílico

Vía de Administración: Oral

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. 2017006137 del 08 de mayo de 2017, emitido con base en el concepto del Acta No. 08 de 2017 numeral 3.1.4.3., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación, nueva forma farmacéutica y nueva concentración, para el producto de la referencia
- Información para prescribir allegada bajo el número de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 08 de 2017, numeral 3.1.4.3., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia dado que lo allegado corresponde a resúmenes de estudios de fase II con poca casuística, la mayoría con voluntarios sanos, con metodología deficiente que

no permiten determinar la real eficacia y seguridad del producto en la indicación propuesta.

3.1.4.8. ACETAMINOFÉN MÁS HIDROCODONA BITARTRATO

Expediente : 20128862
Radicado : 2017083599
Fecha : 14/06/2017
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.
Fabricante : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene: Acetaminofén 325 mg más hidrocodona bitartrato 10mg

Forma Farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones:

Tratamiento del dolor moderado a moderadamente severo

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad previa a cualquiera de los componentes. Los pacientes con hipersensibilidad previa a otros opioides pueden exhibir sensibilidad cruzada a la hidrocodona.

- No existen estudios adecuados ni bien controlados durante el embarazo y la lactancia, por lo cual se contraindica su administración en estas situaciones.

Precauciones y Advertencias:

- Al igual que ocurre con cualquier agente narcótico, las tabletas de Bitartrato de Hidrocodona y Acetaminofén deben utilizarse con precaución en ancianos o pacientes debilitados y aquellos con impedimento severo de la función hepática o renal, hipotiroidismo, enfermedad de Addison, hipertrofia prostática o constricción uretral.
- Reflejo de la tos: Hidrocodona suprime el reflejo de la tos; como con todos los narcóticos, debería tenerse precaución cuando las tabletas de Bitartrato de Hidrocodona y Acetaminofén se utilicen en postoperatorios y en pacientes con enfermedad pulmonar.
- Si el paciente es alérgico a cualquiera de sus ingredientes o si desarrolla signos de alergia tales como rash o dificultad para respirar, se debe suspender el tratamiento y acudir de manera inmediata al médico.
- Hidrocodona, como todos los narcóticos, puede impedir las capacidades mental y/o física requeridas para el desempeño de tareas potencialmente peligrosas tales como conducir un vehículo u operar máquinas. No se

recomienda realizar ninguna de estas actividades (u otras similares), mientras se encuentre bajo tratamiento con este medicamento o en caso necesario, se deben tomar las precauciones necesarias.

- El consumo de alcohol o de otras sustancias o medicamentos que tengan efecto depresor sobre el Sistema Nervioso Central (SNC) pueden incrementar este efecto cuando se combinan con este producto, por lo cual debe evitarse la combinación de estas sustancias.
- Hidrocodona puede generar hábito. Los pacientes deben tomar el medicamento solamente por el período prescrito, en las cantidades prescritas, y de forma no más frecuente a la ordenada.
- En pacientes con enfermedad renal o hepática, se recomienda hacer vigilancia y/o monitorización de los efectos de la terapia, incluyendo por ejemplo pruebas periódicas de control de la función renal y/o hepática.
- Los pacientes que reciben otros narcóticos, antihistamínicos, antipsicóticos, agentes ansiolíticos u otros depresores del Sistema Nervioso Central (SNC) (incluyendo alcohol) de forma concomitante con Hidrocodona, pueden presentar una depresión mayor del SNC. Cuando se contempla terapia combinada, la dosis de uno o ambos agentes deben reducirse.
- Acetaminofén puede producir resultados falsos positivos para evaluaciones del ácido 5-hidroxiindolacético urinario.
- Aún no se dispone de datos o estudios concluyentes adecuados que permitan determinar si Hidrocodona o Acetaminofén tienen algún potencial para carcinogénesis, mutagénesis o impedimento de la fertilidad.
- Bebés que nacieron de madres que habían tomado opioides regularmente antes del parto serían físicamente dependientes. Los signos de abstinencia incluyen irritabilidad y llanto excesivo, temblores, reflejos hiperactivos, tasa respiratoria incrementada, heces incrementadas, estornudos, bostezos, vómito y fiebre.
- Como con todos los narcóticos, la administración de este producto a la madre poco antes del parto puede resultar en algún grado de depresión respiratoria en el neonato, especialmente si se utilizan dosis altas.
- Uso geriátrico: Hidrocodona puede causar confusión e incremento de la sedación en los ancianos. En general, la selección de dosis para un paciente de edad avanzada debería ser cautelosa, usualmente comenzando con las dosis más bajas del rango de dosificación y manteniendo una monitorización continua.
- Hidrocodona y los principales metabolitos de Acetaminofén se excretan sustancialmente por el riñón. Por lo anterior, el riesgo de reacciones tóxicas puede ser mayor en pacientes con alteración de la función renal, como consecuencia de la acumulación del compuesto original y/o sus metabolitos en el plasma.

Acetaminofén se ha asociado con casos de falla hepática aguda, algunas veces resultando en trasplante de hígado y muerte. La mayoría de los

casos de daño hepático se asocian con el uso de Acetaminofén en dosis que exceden los 4000 mg por día, y frecuentemente involucran más de un producto que contiene Acetaminofén. El riesgo de falla hepática aguda es mayor en individuos con enfermedad hepática

- subyacente y en individuos que ingieren alcohol mientras toman Acetaminofén.
- Se han presentado informes de hipersensibilidad y anafilaxis (reacciones alérgicas severas) asociados con el uso de Acetaminofén. Señales críticas incluyen inflamación de la cara, boca y garganta, dificultad respiratoria, urticaria, rash, prurito y vómito. En caso de presentarse o sospecharse alguno de estos signos o síntomas, las tabletas de Hidrocodona y Acetaminofén deberán ser inmediatamente suspendidas y deberá buscar cuidado médico.
- En pacientes sensibles o en aquellos que hayan ingerido dosis altas, Hidrocodona puede producir depresión respiratoria relacionada con la dosis por la acción directa sobre el tallo cerebral centro respiratorio del cuerpo. Hidrocodona también puede afectar el centro que controla el ritmo respiratorio, y puede producir respiración irregular y/o periódica. Los efectos depresores respiratorios de los narcóticos y su capacidad para elevar la presión del fluido cerebroespinal pueden aumentarse marcadamente en presencia de trauma o daño craneano, otras lesiones intracraneales o un incremento preexistente en la presión intracraneal.
- Adicionalmente, los narcóticos producen reacciones adversas que pueden enmascarar el curso clínico de pacientes con alteración o enfermedad cerebral. La administración de narcóticos puede enmascarar el diagnóstico o curso clínico de pacientes con condiciones abdominales agudas.
- Adicionalmente, se podría generar un mal uso y/o abuso. Hidrocodona se clasifica como una sustancia controlada. Los agonistas opioides tienen el potencial de abuso y son buscados por toxicómanos. Además las personas con enfermedades adictivas, están sujetos a desviación o mal uso.

Reacciones Adversas:

Los principales eventos adversos presentados por los opioides son sensación de mareo, sedación, náuseas y vómito; y por parte del acetaminofén reacciones alérgicas, rash, trombocitopenia, agranulocitosis.

Otros eventos adversos asociados a la sobredosificación y administración prolongada son:

- SNC: somnolencia, confusión, letargia, impedimento del desempeño físico y mental, ansiedad, miedo, disforia, dependencia psíquica, cambios de humor.
- Gastrointestinal: estreñimiento.

Genitourinario: espasmo uretral, espasmo de esfínteres vesicales y retención urinaria se han reportado con el uso de opiáceos.

- Depresión respiratoria: puede producirse relacionado con la dosis por acción directa sobre el centro respiratorio localizado en el tronco del encéfalo.
- Sentidos especiales: pacientes con sobredosis crónica reportaron pérdida permanente de la audición.
- Dermatológicas: rash, prurito

Interacciones:

- Las comidas y el uso concomitante de algunos fármacos (ej. Anticolinérgicos) pueden retardar la absorción del acetaminofén, aunque su biodisponibilidad no se afecta.
- La eliminación del Acetaminofén puede incrementarse con algunos fármacos anticonvulsivantes (Barbitúricos, Carbamazepina y Fenitoína), pero se considera que este efecto no es clínicamente significativo a las dosis usuales del Acetaminofén.
- Se han reportado sangrados anormales en pacientes recibiendo fármacos antagonistas de la vitamina K al mismo tiempo.
- Se recomienda no consumir bebidas alcohólicas ya que podría incrementarse la incidencia de eventos adversos asociados a los opioides.
- La utilización concomitante con fármacos antidiarreicos y/o anticolinérgicos puede ocasionar estreñimiento severo y/o íleo parálítico.
- Se ha descrito potenciación severa e impredecible de los inhibidores de la MAO, cuando se utilizan concomitantemente con fármacos opioides.
- El uso concomitante de Hidrocodona con otros fármacos que tengan efectos depresores sobre el sistema nervioso central podría incrementar sus efectos adversos a este nivel, incluyendo hipotensión, sedación, coma, depresión respiratoria e incluso muerte; algunos ejemplos de fármacos son: ansiolíticos, sedantes, hipnóticos, antidepresivos, algunos fármacos antipsicóticos, algunos fármacos anticonvulsivantes, otros agonistas opioides, relajantes musculares con efectos sedantes, antihistamínicos, entre otros.
- Se debe tener precaución al administrar en compañía de fármacos inhibidores del citocromo P450 CYP3A4 ya que podría reducir el metabolismo de la Hidrocodona y en consecuencia incrementar sus concentraciones y eventos adversos; algunos ejemplos de fármacos con acción a este nivel son: amiodarona, atazanavir, darunavir, ritonavir, efavirenz, saquinavir, tamoxifen, quinolonas, macrólidos, fluconazol, fluoxetina, sertralina, itraconazol, ketoconazol, imatinib, indinavir, nifedipina, diltiazem, verapamilo, cloranfenicol, danazol, Jugo de Pomelo o Toronja, entre otros.

- De manera inversa, fármacos inductores hepáticos (como p. ej. algunos anticonvulsivantes) podrían reducir las concentraciones y por consiguiente la efectividad de la Hidrocodona.

Dosificación y Grupo Etario:

Administración y Posología:

La pauta de administración de Acetaminofén 325 mg + Hidrocodona bitartrato 10 mg, vía oral, es una a dos tabletas cada 4-6 horas, según necesidad.

Se recomienda que su consumo no se realice en compañía de alimentos.

Se debe ingerir la tableta entera, no se deben masticar.

No se recomienda ingerir más de doce tabletas en un mismo día.

Conservar en un contenedor resistente a la luz, bien sellado, con apertura a prueba de niños, a temperatura ambiente que no supere los 30°C.

Grupo etario: Adultos y niños mayores de 15 años.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita 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 Asociación
- Inclusión en las Normas Farmacológicas
- Información Para Prescribir allegada bajo radicado de la referencia (Folio 14 - 18)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos considera que interesado debe ajustar la dosificación a lo conceptualizado en el Acta No. 03 de 2014, numeral 3.6.1., y Acta No. 02 de 2015, numeral 3.1.9.7., por cuanto el producto no se ajusta al esquema posológico recomendado.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe incluir en contraindicaciones depresión del sistema nervioso central y depresión respiratoria severa.

3.1.5 EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA FORMA FARMACÉUTICA

A) PRODUCTOS DE SÍNTESIS QUÍMICA

3.1.5.1. CETIRAX GRANULADO

Expediente : 20127872
Radicado : 2017071660
Fecha : 23/05/2017
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.
Fabricante : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.

Composición:

Cada sachet de Cetirax granulado contiene:

- Cada Sachet contiene 2, 5 mg de cetirizina.
- Cada Sachet contiene 5 mg de cetirizina.
- Cada Sachet contiene 10 mg de cetirizina.

Forma Farmacéutica: Granulado

Indicaciones:

Antihistamínico para el tratamiento de los síntomas asociados a enfermedades alérgicas: Rinitis estacional y perenne; urticaria crónica idiopática.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad conocida a la cetirizina, a la hidroxicina, o a los componentes de la formulación.
- Aunque la incidencia de somnolencia varía ampliamente en los diferentes estudios clínicos, debe tenerse precaución al manejar vehículos o maquinaria que requiera ánimo vigilante

Precauciones y Advertencias:

- Evítese el consumo de alcohol u otros depresores del SNC durante el tratamiento. Aunque la incidencia de somnolencia varía ampliamente en los diferentes estudios clínicos, debe tenerse precaución al manejar vehículos o maquinaria que requiera ánimo vigilante.
- Evítese el consumo de alcohol u otros depresores del SNC durante el tratamiento. Puede administrarse independientemente de la presencia de alimentos. Se puede ajustar el tiempo de administración según los requisitos individuales del paciente.

Se aconseja que la administración una vez al día se haga en la noche.

- No se debe tomar más de la dosis sugerida. No está establecida la seguridad de la cetirizina en menores de 6 meses de edad

Reacciones Adversas:

Han sido informadas con una incidencia similar a la del placebo: somnolencia, fatiga y sequedad bucal. Otros efectos adversos como cefalea, náuseas y mareo se presentan raramente. Algunos casos de reacciones de hipersensibilidad han sido descritos.

Interacciones:

Tener precaución con la administración concomitante de sedantes, tranquilizantes, hipnóticos y/o consumo de alcohol.

Dosificación y Grupo Etario:

- Niños de 6 meses a <2 años: 1 Sachet de 2.5 mg una vez al día.
- Niños de 2 a 6 años: 1 Sachet de 2.5 mg una vez al día. Puede incrementarse, máximo, a 1 sachet de 5 mg 1 vez al día dependiendo de la severidad de los síntomas, o alternatively 1 sachet de 2,5 mg cada 12 horas.
- Niños de 6 a 11 años: 1 Sachet de 5 mg, o dependiendo de la severidad de los síntomas, 1 Sachet de 10 mg una vez al día.
- Adultos y niños de mayores de 12 años: 1 sachet de 10 mg, una vez al día.
- No tomara más de 10 mg en 24 horas. En ensayos clínicos, no se han observado mayores beneficios clínicos con las dosis de 20 mg diarios.
- Se aconseja que la administración una vez al día se haga en la noche.
- No tomar más de la dosis sugerida.
- En niños menores de 6 años con compromiso de la función hepática o renal, no se recomienda administrar cetirizina
- En mayores de 65 años, no se recomienda superar la dosis de 5 mg al día.

Vía de administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la Evaluación Farmacológica de la nueva forma farmacéutica para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los productos de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada sachet de Cetirax granulado contiene:

- Cada Sachet contiene 2, 5 mg de cetirizina.
- Cada Sachet contiene 5 mg de cetirizina.
- Cada Sachet contiene 10 mg de cetirizina.

Forma Farmacéutica: Granulado

Indicaciones:

Antihistamínico para el tratamiento de los síntomas asociados a enfermedades alérgicas: Rinitis estacional y perenne; urticaria crónica idiopática.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad conocida a la cetirizina, a la hidroxicina, o a los componentes de la formulación.
- Aunque la incidencia de somnolencia varía ampliamente en los diferentes estudios clínicos, debe tenerse precaución al manejar vehículos o maquinaria que requiera ánimo vigilante

Precauciones y Advertencias:

- Evítese el consumo de alcohol u otros depresores del SNC durante el tratamiento. Aunque la incidencia de somnolencia varía ampliamente en los diferentes estudios clínicos, debe tenerse precaución al manejar vehículos o maquinaria que requiera ánimo vigilante.
- Evítese el consumo de alcohol u otros depresores del SNC durante el tratamiento. Puede administrarse independientemente de la presencia de alimentos. Se puede ajustar el tiempo de administración según los requisitos individuales del paciente.
- Se aconseja que la administración una vez al día se haga en la noche.
- No se debe tomar más de la dosis sugerida. No está establecida la seguridad de la cetirizina en menores de 6 meses de edad

Reacciones Adversas:

Han sido informadas con una incidencia similar a la del placebo: somnolencia, fatiga y sequedad bucal. Otros efectos adversos como cefalea, náuseas y mareo se presentan raramente. Algunos casos de reacciones de hipersensibilidad han sido descritos.

Interacciones:

Tener precaución con la administración concomitante de sedantes, tranquilizantes, hipnóticos y/o consumo de alcohol.

Dosificación y Grupo Etario:

- Niños de 6 meses a <2 años: 1 Sachet de 2.5 mg una vez al día.
- Niños de 2 a 6 años: 1 Sachet de 2.5 mg una vez al día. Puede incrementarse, máximo, a 1 sachet de 5 mg 1 vez al día dependiendo de la severidad de los síntomas, o alternativamente 1 sachet de 2,5 mg cada 12 horas.
- Niños de 6 a 11 años: 1 Sachet de 5 mg, o dependiendo de la severidad de los síntomas, 1 Sachet de 10 mg una vez al día.
- Adultos y niños de mayores de 12 años: 1 sachet de 10 mg, una vez al día.
- No tomara más de 10 mg en 24 horas. En ensayos clínicos, no se han observado mayores beneficios clínicos con las dosis de 20 mg diarios.
- Se aconseja que la administración una vez al día se haga en la noche.
- No tomar más de la dosis sugerida.
- En niños menores de 6 años con compromiso de la función hepática o renal, no se recomienda administrar cetirizina
- En mayores de 65 años, no se recomienda superar la dosis de 5 mg al día.

Vía de administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 3.0.0.0.N10

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

3.1.5.2. PALEXIS® 20 mg/mL SOLUCIÓN ORAL

Expediente : 20129081
Radicado : 2017085712
Fecha : 16/06/2017
Interesado : Grünenthal Colombiana S.A.
Fabricante : Grunenthal GmbH

Composición:

Cada mL de solución oral contiene 23.30mg de Clorhidrato de Tapentadol equivalente a 20mg de Tapentadol

Forma Farmacéutica: Solución Oral

Indicaciones:

Palexis® 20 mg/ml solución oral está indicado para el alivio del dolor de intensidad moderada a severa

Contraindicaciones:

Palexis® 20 mg/ml solución oral está contraindicado:

- En pacientes con hipersensibilidad a tapentadol o a cualquiera de los excipientes
- En situaciones en las que las sustancias activas con actividad agonista de los receptores de opioides mu esté contraindicada; es decir, pacientes con depresión respiratoria significativa (en ámbitos no monitorizados o en la ausencia de equipo de reanimación), y en pacientes con asma bronquial o hipercapnia aguda o grave.
- En cualquier paciente que tenga o que se sospeche que tenga íleo paralítico.
- En pacientes con intoxicación aguda con alcohol, hipnóticos, analgésicos de acción central, o sustancias activas psicotrópicas

Precauciones y Advertencias:

Potencial de abuso y adicción/síndrome de dependencia

Palexis® 20 mg/ml solución oral tiene potencial de abuso y adicción. Esto se deberá considerar al prescribir o dispensar Palexis® 20 mg/ml solución oral en

situaciones en las que haya preocupación acerca del aumento en el riesgo del uso inadecuado, abuso, adicción, o por recreación.

Todos los pacientes tratados con sustancias activas que tengan actividad agonista de los receptores de opioides mu deberán ser vigilados cuidadosamente para signos de abuso y adicción.

Depresión respiratoria

A dosis elevadas o en pacientes sensibles al agonista de los receptores de opioides mu, Palexis® 20 mg/ml solución oral puede producir depresión respiratoria relacionada a la dosis. Por lo tanto, Palexis® 20 mg/ml solución oral se deberá administrar con precaución en pacientes con funciones respiratorias deterioradas. Se deberán considerar analgésicos no agonistas de los receptores de opioides mu alternativos y Palexis® 20 mg/ml solución oral se deberá emplear solo bajo supervisión médica cuidadosa a la dosis más baja eficaz en tales pacientes. Si se presenta depresión respiratoria, esta se deberá tratar como cualquier depresión respiratoria inducida por agonistas de los receptores opioides mu.

Lesión craneal y aumento de la presión intracraneal

Palexis® 20 mg/ml solución oral no se deberá utilizar en pacientes que puedan ser particularmente susceptibles a los efectos intracraneales de la retención de dióxido de carbono tales como aquellos con evidencia de aumento de la presión intracraneal, deterioro de la consciencia, o coma. Los analgésicos con actividad agonista de los receptores de opioides mu pueden enmascarar el curso clínico de los pacientes con lesión cerebral. Palexis® 20 mg/ml solución oral se deberá utilizar con precaución en pacientes con lesión cerebral y tumores cerebrales.

Convulsiones

Palexis® 20 mg/ml solución oral no se ha evaluado de forma sistemática en pacientes con algún trastorno convulsivo, y dichos pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos. No obstante, como con otros analgésicos con actividad agonista de opioides mu Palexis® 20 mg/ml solución oral no se recomienda en pacientes con antecedentes de trastornos convulsivos o con cualquier padecimiento que ponga al paciente en riesgo de convulsiones.

Daño renal

Palexis® 20 mg/ml solución oral no se ha estudiado en ensayos de eficacia controlados en pacientes con daño renal grave; por lo tanto, no se recomienda el uso en esta población.

Daño hepático

Los pacientes con daño hepático leve y moderado muestran un incremento de 2 y 4.5 veces en la exposición sistémica, respectivamente, en comparación con

pacientes con función hepática normal. Palexis® 20 mg/ml solución oral se deberá utilizar con precaución en pacientes con daño hepático moderado especialmente tras el inicio del tratamiento.

Palexis® 20 mg/ml solución oral no se ha estudiado en pacientes con daño hepático grave y, por lo tanto, no se recomienda su uso en esta población.

Uso en enfermedad pancreática y de los ductos biliares

Las sustancias activas con actividad agonista de los receptores de opioides mu pueden provocar espasmo del esfínter de Oddi. Palexis® 20 mg/ml solución oral se deberá utilizar con precaución en pacientes con enfermedad de los ductos biliares, incluida la pancreatitis aguda.

Agonistas y antagonistas combinados de opioides

Se deberá tener cuidado al combinar Palexis® 20 mg/ml solución oral con agonistas y antagonistas de opioides mu combinados (como pentazocina y nalbufina) o agonistas parciales de opioides mu (como buprenorfina). En pacientes mantenidos con buprenorfina para el tratamiento de dependencia de opioides, se deberán considerar opciones alternativas de tratamiento (como, por ejemplo, suspensión temporal de buprenorfina), si se vuelve necesaria la administración de los agonistas completos mu (como tapentadol) en los casos de dolor agudo. Con el uso combinado con buprenorfina, se han reportado requerimientos de dosis más altas de los agonistas completos de receptores mu y se requiere de la supervisión estrecha de eventos adversos tales como la depresión respiratoria en tales circunstancias.

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas medicamentosas que presentaron los pacientes en los ensayos controlados de placebo con Palexis® 20 mg/ml solución oral fueron predominante de intensidad leve y moderada. Las reacciones adversas medicamentosas más frecuentes fueron en el sistema gastrointestinal y en el sistema nervioso central (náusea, vómito, somnolencia, mareo y cefalea).

La tabla siguiente enlista las reacciones adversas medicamentosas que se identificaron con los ensayos clínicos realizados con otra formulación de liberación intermedia de tapentadol Palexis® 20 comprimidos con recubrimiento de película) y del ámbito de comercialización posterior al registro. Se enlistan por clase y frecuencia. Las frecuencias se definen como muy comunes (<1/10); comunes (<1/100 a < 1/10); poco comunes (<1/1,000 a < 1/100); raras (<1/10,000 a < 1/1,000); muy raras (< 1/10,000), se desconoce (no se puede estimar con los datos disponibles).

Clase de sistemas y órganos	Frecuencia		Certificación	Norma	Sistema
	Muy común	Común			
			Poco común		Raro

Trastornos del sistema inmune				Hipersensibilidad al medicamento *
Trastornos metabólicos y de la nutrición		Pérdida del apetito		
Trastornos psiquiátricos		Ansiedad, estado de confusión, alucinaciones, trastornos del sueño, y sueños anormales	Estado de ánimo deprimido, desorientación, agitación, nerviosismo, inquietud, y estado de ánimo eufórico	Pensamiento anormal
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, somnolencia, y cefalea	Temblores	Alteración de la atención, deterioro de la memoria, presíncope, sedación, ataxia, disartria, hipoestesia, parestesia, y contracciones musculares involuntarias	Convulsión, nivel deprimido de la consciencia, y coordinación anormal
Trastornos oculares			Trastornos visuales	
Trastornos cardiacos			Hipertensión y palpitaciones	Hipotensión
Trastornos vasculares		Rubefacción	Hipotensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino			Depresión respiratoria, disminución en la saturación de oxígeno, y disnea	
Trastornos gastrointestinales	Náusea y vómito	Estreñimiento, diarrea, dispepsia, y xerostomía	Molestia abdominal	Deterioro en el vaciamiento gástrico
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo		Prurito, hiperhidrosis, y exantema	Urticaria	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Espasmos musculares	Sensación de pesadez	
Trastornos renales y urinarios			Disuria y polaquiuria	
Trastornos generales y molestias en el sitio de administración		Astenia, fatiga, sensación de cambio de temperatura corporal	Síndrome de abstinencia del medicamento, edema, sensación anormal,	

			sensación embriaguez, irritabilidad, y sensación de relajamiento	
--	--	--	--	--

** Se han reportado raros eventos de angioedema, anafilaxia y choque anafiláctico durante la comercialización posterior al registro.*

Los ensayos clínicos realizados usando otra formulación de liberación intermedia de tapentadol (Palexis® comprimidos con recubrimiento de película) con exposición del paciente hasta por 90 días han mostrado poca evidencia de síntomas de abstinencia tras las suspensiones abruptas y estos fueron generalmente clasificados como leves, cuando se presentaron. No obstante, los médicos deberán estar vigilantes de los síntomas de abstinencia y de tratar a los pacientes en consecuencia si se presentaran.

Se sabe que el riesgo de ideas suicidas y de suicidio consumado es superior en pacientes que padecen dolor crónico. Además, las sustancias con influencia marcada en el sistema monoaminérgico se han asociado con un aumento en el riesgo de tendencia suicida en pacientes que padecen de depresión, especialmente al inicio del tratamiento. Los datos de tapentadol de los ensayos clínicos y de los informes posteriores al registro no brindan evidencia de un aumento en el riesgo.

Reporte de sospecha de reacciones adversas

Es importante el reporte de la sospecha de reacciones adversas después del registro del producto farmacéutico. Esto permite la supervisión continua del balance riesgo-beneficio del producto medicinal.

Interacciones:

Interacción con otros productos farmacéuticos y otras formas de interacción

Los productos farmacéuticos como benzodiacepinas, barbitúricos y opioides (analgésicos, antitusivos o tratamientos de sustitución) puede aumentar el riesgo de depresión respiratoria si se toma en combinación con Palexis® 20 mg/ml solución oral. Los depresores del sistema nervioso central (CNS, por sus siglas en inglés) (p. ej., benzodiacepinas, antipsicóticos, antihistamínicos H1, opioides, o

alcohol) pueden aumentar el efecto sedante de tapentadol y perjudicar la vigilancia. Por lo tanto, cuando se contemple una terapia combinada de Palexis® 20 mg/ml solución oral con algún depresor respiratorio o del CNS, se deberá considerar la reducción de la dosis de uno o ambos agentes.

Agonistas y antagonistas de opioides combinados

Se deberá tomar precaución al combinar Palexis® 20 mg/ml solución oral con agonistas y antagonistas combinados de opioides μ (como pentazocina y nalbupina) o agonistas parciales de opioides μ (como buprenorfina).

En casos aislados hubo reportes del síndrome de serotonina en una conexión temporal con el uso terapéutico de tapentadol en combinación con productos farmacéuticos serotoninérgicos tales como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI, por sus siglas en inglés). Los signos del síndrome de serotonina pueden ser, por ejemplo, confusión, agitación, fiebre, sudoración, ataxia, hiperreflexia, mioclonos y diarrea. La abstinencia de los productos farmacéuticos serotoninérgicos usualmente provoca una rápida mejoría. El tratamiento depende de la naturaleza y gravedad de los síntomas.

La principal ruta de eliminación para tapentadol es la conjugación con ácido glucurónico mediado vía uridina difosfato transferasa (UGT), principalmente las isoformas UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7. Por lo tanto, la administración concomitante con inhibidores potentes de estas enzimas (p. ej., ketoconazol, fluconazol, y ácido meclofenámico) pueden llevar al aumento de la exposición sistémica de tapentadol.

Para los pacientes con tratamiento con tapentadol, se deberá tener precaución si se inicia o suspende la administración concomitante de medicamentos inductores potentes de enzimas (p. ej., rifampicina, fenobarbital, hierba de San Juan [*hypericum perforatum*]), ya que esto puede ocasionar la disminución de la eficacia o el riesgo de efectos adversos, respectivamente.

El tratamiento con Palexis® 20 mg/ml solución oral se deberá evitar en pacientes que se encuentren recibiendo inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO) o que los hayan tomado dentro de los últimos 14 días debido a los efectos potenciales aditivos en las concentraciones de noradrenalina sináptica, lo que puede resultar en eventos adversos cardiovasculares, tales como crisis hipertensiva.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología y método de administración

El régimen de dosis se deberá personalizar según la intensidad del dolor al que se esté tratando, a la experiencia previa de tratamiento y la capacidad de supervisar al paciente.

Los pacientes deberán iniciar el tratamiento con dosis únicas de 50 mg de tapentadol como solución oral administrada cada 4 a 6 horas. Pudieran ser necesarias dosis superiores dependiendo de la intensidad del dolor y del historial de requerimientos analgésicos del paciente.

En el primer día de administración, se puede tomar una dosis adicional tan pronto como una hora después de la dosis inicial, si no se logra el control del dolor. Entonces la dosis se deberá titular de forma individual a un nivel que brinde analgesia adecuada y que minimice los efectos no deseables bajo estrecha supervisión del médico prescriptor.

No se han estudiado las dosis diarias totales superiores a 700 mg de tapentadol en el primer día de tratamiento y las dosis diarias de mantenimiento superiores a 600 mg de tapentadol y, por lo tanto, no se recomiendan.

Como con todos los tratamientos sintomáticos, el uso continuo de tapentadol se debe evaluar de forma continua.

Tabla de cálculo para Palexis® 20 mg/ml solución oral:

Dosis única del tapentadol que se prescribirá	Volumen (ml) que se administrará
25 mg	1.25 ml
50 mg	2.5 ml
75 mg	3.75 ml
100 mg	5 ml

Discontinuación del tratamiento

Se podrían presentar síntomas de abstinencia después de la discontinuación abrupta del tratamiento con tapentadol. Cuando un paciente ya no requiera terapia con tapentadol, pudiera ser aconsejable titular la dosis de forma gradual para evitar los síntomas de abstinencia.

Daño renal

En pacientes con daño renal leve o moderado, no se requiere de ajuste de dosis. Palexis® 20 mg/ml solución oral, no se ha estudiado en ensayos controlados de eficacia con daño renal grave; por lo tanto, no se recomienda el uso en esta población.

Daño hepático

En pacientes con daño hepático leve no se requiere de ajuste de la dosis.

- Inclusión en Normas Farmacológicas
- Inserto para el paciente Versión 1.0 de 13/06/2017.
- Información para Prescribir Versión 1.0 de 13/06/2017 basada en el SmPC versión 10.0 de Octubre de 2014

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

Composición:

Cada mL de solución oral contiene 23.30mg de Clorhidrato de Tapentadol equivalente a 20mg de Tapentadol

Forma Farmacéutica: Solución Oral

Indicaciones:

Palexis® 20 mg/ml solución oral está indicado para el alivio del dolor de intensidad moderada a severa

Contraindicaciones:

Palexis® 20 mg/ml solución oral está contraindicado:

- En pacientes con hipersensibilidad a tapentadol o a cualquiera de los excipientes
- En situaciones en las que las sustancias activas con actividad agonista de los receptores de opioides mu esté contraindicada; es decir, pacientes con depresión respiratoria significativa (en ámbitos no monitorizados o en la ausencia de equipo de reanimación), y en pacientes con asma bronquial o hipercapnia aguda o grave.
- En cualquier paciente que tenga o que se sospeche que tenga íleo paralítico.
- En pacientes con intoxicación aguda con alcohol, hipnóticos, analgésicos de acción central, o sustancias activas psicotrópicas
- Pacientes que se encuentren recibiendo inhibidores de la MAO o que los hayan tomado durante los últimos 14 días

Precauciones y Advertencias:

Potencial de abuso y adicción/síndrome de dependencia

Palexis® 20 mg/ml solución oral tiene potencial de abuso y adicción. Esto se deberá considerar al prescribir o dispensar **Palexis® 20 mg/ml solución oral**

en situaciones en las que haya preocupación acerca del aumento en el riesgo del uso inadecuado, abuso, adicción, o por recreación.

Todos los pacientes tratados con sustancias activas que tengan actividad agonista de los receptores de opioides mu deberán ser vigilados cuidadosamente para signos de abuso y adicción.

Depresión respiratoria

A dosis elevadas o en pacientes sensibles al agonista de los receptores de opioides mu, **Palexis® 20 mg/ml solución oral** puede producir depresión respiratoria relacionada a la dosis. Por lo tanto, **Palexis® 20 mg/ml solución oral** se deberá administrar con precaución en pacientes con funciones respiratorias deterioradas. Se deberán considerar analgésicos no agonistas de los receptores de opioides mu alternativos y **Palexis® 20 mg/ml solución oral** se deberá emplear solo bajo supervisión médica cuidadosa a la dosis más baja eficaz en tales pacientes. Si se presenta depresión respiratoria, esta se deberá tratar como cualquier depresión respiratoria inducida por agonistas de los receptores opioides mu.

Lesión craneal y aumento de la presión intracraneal

Palexis® 20 mg/ml solución oral no se deberá utilizar en pacientes que puedan ser particularmente susceptibles a los efectos intracraneales de la retención de dióxido de carbono tales como aquellos con evidencia de aumento de la presión intracraneal, deterioro de la consciencia, o coma. Los analgésicos con actividad agonista de los receptores de opioides mu pueden enmascarar el curso clínico de los pacientes con lesión cerebral. **Palexis® 20 mg/ml solución oral** se deberá utilizar con precaución en pacientes con lesión cerebral y tumores cerebrales.

Convulsiones

Palexis® 20 mg/ml solución oral no se ha evaluado de forma sistemática en pacientes con algún trastorno convulsivo, y dichos pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos. No obstante, como con otros analgésicos con actividad agonista de opioides mu **Palexis® 20 mg/ml solución oral** no se recomienda en pacientes con antecedentes de trastornos convulsivos o con cualquier padecimiento que ponga al paciente en riesgo de convulsiones.

Daño renal

Palexis® 20 mg/ml solución oral no se ha estudiado en ensayos de eficacia controlados en pacientes con daño renal grave; por lo tanto, no se recomienda el uso en esta población.

Daño hepático

Los pacientes con daño hepático leve y moderado muestran un incremento de 2 y 4.5 veces en la exposición sistémica, respectivamente, en comparación con pacientes con función hepática normal. Palexis® 20 mg/ml solución oral se deberá utilizar con precaución en pacientes con daño hepático moderado especialmente tras el inicio del tratamiento.

Palexis® 20 mg/ml solución oral no se ha estudiado en pacientes con daño hepático grave y, por lo tanto, no se recomienda su uso en esta población.

Uso en enfermedad pancreática y de los ductos biliares

Las sustancias activas con actividad agonista de los receptores de opioides mu pueden provocar espasmo del esfínter de Oddi. Palexis® 20 mg/ml solución oral se deberá utilizar con precaución en pacientes con enfermedad de los ductos biliares, incluida la pancreatitis aguda.

Agonistas y antagonistas combinados de opioides

Se deberá tener cuidado al combinar Palexis® 20 mg/ml solución oral con agonistas y antagonistas de opioides mu combinados (como pentazocina y nalbufina) o agonistas parciales de opioides mu (como buprenorfina). En pacientes mantenidos con buprenorfina para el tratamiento de dependencia de opioides, se deberán considerar opciones alternativas de tratamiento (como, por ejemplo, suspensión temporal de buprenorfina), si se vuelve necesaria la administración de los agonistas completos mu (como tapentadol) en los casos de dolor agudo. Con el uso combinado con buprenorfina, se han reportado requerimientos de dosis más altas de los agonistas completos de receptores mu y se requiere de la supervisión estrecha de eventos adversos tales como la depresión respiratoria en tales circunstancias.

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas medicamentosas que presentaron los pacientes en los ensayos controlados de placebo con Palexis® 20 mg/ml solución oral fueron predominante de intensidad leve y moderada. Las reacciones adversas medicamentosas más frecuentes fueron en el sistema gastrointestinal y en el sistema nervioso central (náusea, vómito, somnolencia, mareo y cefalea).

La tabla siguiente enlista las reacciones adversas medicamentosas que se identificaron con los ensayos clínicos realizados con otra formulación de liberación intermedia de tapentadol Palexis® 20 comprimidos con recubrimiento de película) y del ámbito de comercialización posterior al registro. Se enlistan por clase y frecuencia. Las frecuencias se definen como **muy comunes (<1/10); comunes (<1/100 a < 1/10); poco comunes (<1/1,000 a**

< 1/100); raras (<1/10,000 a < 1/1,000); muy raras (< 1/10,000), se desconoce (no se puede estimar con los datos disponibles).

Clase de sistemas y órganos	Frecuencia			
	Muy común	Común	Poco común	Raro
Trastornos del sistema inmune				Hipersensibilidad al medicamento *
Trastornos metabólicos y de la nutrición		Pérdida del apetito		
Trastornos psiquiátricos		Ansiedad, estado de confusión, alucinaciones, trastornos del sueño, y sueños anormales	Estado de ánimo deprimido, desorientación, agitación, nerviosismo, inquietud, y estado de ánimo eufórico	Pensamiento anormal
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, somnolencia, y cefalea	Temblores	Alteración de la atención, deterioro de la memoria, presíncope, sedación, ataxia, disartria, hipoestesia, parestesia, y contracciones musculares involuntarias	Convulsión, nivel deprimido de la consciencia, y coordinación anormal
Trastornos oculares			Trastornos visuales	
Trastornos cardiacos			Hipertensión y palpitaciones	Hipotensión
Trastornos vasculares		Rubefacción	Hipotensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino			Depresión respiratoria, disminución en la saturación de oxígeno, y disnea	
Trastornos gastrointestinales	Náusea y vómito	Estreñimiento, diarrea, dispepsia, y xerostomía	Molestia abdominal	Deterioro en el vaciamiento gástrico
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo		Prurito, hiperhidrosis, y exantema	Urticaria	

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Espasmos musculares	Sensación de pesadez	
Trastornos renales y urinarios			Disuria y polaquiuria	
Trastornos generales y molestias en el sitio de administración		Astenia, fatiga, sensación de cambio de temperatura corporal	Síndrome de abstinencia del medicamento, edema, sensación anormal, sensación embriaguez, irritabilidad, y sensación de relajamiento	

*** Se han reportado raros eventos de angioedema, anafilaxia y choque anafiláctico durante la comercialización posterior al registro.**

Los ensayos clínicos realizados usando otra formulación de liberación intermedia de tapentadol (Palexix® comprimidos con recubrimiento de película) con exposición del paciente hasta por 90 días han mostrado poca evidencia de síntomas de abstinencia tras las suspensiones abruptas y estos fueron generalmente clasificados como leves, cuando se presentaron. No obstante, los médicos deberán estar vigilantes de los síntomas de abstinencia y de tratar a los pacientes en consecuencia si se presentaran.

Se sabe que el riesgo de ideas suicidas y de suicidio consumado es superior en pacientes que padecen dolor crónico. Además, las sustancias con influencia marcada en el sistema monoaminérgico se han asociado con un aumento en el riesgo de tendencia suicida en pacientes que padecen de depresión, especialmente al inicio del tratamiento. Los datos de tapentadol de los ensayos clínicos y de los informes posteriores al registro no brindan evidencia de un aumento en el riesgo.

Reporte de sospecha de reacciones adversas

Es importante el reporte de la sospecha de reacciones adversas después del registro del producto farmacéutico. Esto permite la supervisión continua del balance riesgo-beneficio del producto medicinal.

Interacciones:

Interacción con otros productos farmacéuticos y otras formas de interacción

Los productos farmacéuticos como benzodiacepinas, barbitúricos y opioides (analgésicos, antitusivos o tratamientos de sustitución) puede aumentar el riesgo de depresión respiratoria si se toma en combinación con Palexis® 20 mg/ml solución oral. Los depresores del sistema nervioso central (CNS, por sus siglas en inglés) (p. ej., benzodiacepinas, antipsicóticos, antihistamínicos H1, opioides, o alcohol) pueden aumentar el efecto sedante de tapentadol y perjudicar la vigilancia. Por lo tanto, cuando se contemple una terapia combinada de Palexis® 20 mg/ml solución oral con algún depresor respiratorio o del CNS, se deberá considerar la reducción de la dosis de uno o ambos agentes.

Agonistas y antagonistas de opioides combinados

Se deberá tomar precaución al combinar Palexis® 20 mg/ml solución oral con agonistas y antagonistas combinados de opioides mu (como pentazocina y nalbufina) o agonistas parciales de opioides mu (como buprenorfina).

En casos aislados hubo reportes del síndrome de serotonina en una conexión temporal con el uso terapéutico de tapentadol en combinación con productos farmacéuticos serotoninérgicos tales como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI, por sus siglas en inglés). Los signos del síndrome de serotonina pueden ser, por ejemplo, confusión, agitación, fiebre, sudoración, ataxia, hiperreflexia, mioclonos y diarrea. La abstinencia de los productos farmacéuticos serotoninérgicos usualmente provoca una rápida mejoría. El tratamiento depende de la naturaleza y gravedad de los síntomas.

La principal ruta de eliminación para tapentadol es la conjugación con ácido glucurónico mediado vía uridina difosfato transferasa (UGT), principalmente las isoformas UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7. Por lo tanto, la administración concomitante con inhibidores potentes de estas enzimas (p. ej., ketoconazol, fluconazol, y ácido meclofenámico) pueden llevar al aumento de la exposición sistémica de tapentadol.

Para los pacientes con tratamiento con tapentadol, se deberá tener precaución si se inicia o suspende la administración concomitante de medicamentos inductores potentes de enzimas (p. ej., rifampicina, fenobarbital, hierba de San Juan [*hypericum perforatum*]), ya que esto puede ocasionar la disminución de la eficacia o el riesgo de efectos adversos, respectivamente.

El tratamiento con Palexis® 20 mg/ml solución oral se deberá evitar en pacientes que se encuentren recibiendo inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO) o que los hayan tomado dentro de los últimos 14 días debido a los

efectos potenciales aditivos en las concentraciones de noradrenalina sináptica, lo que puede resultar en eventos adversos cardiovasculares, tales como crisis hipertensiva.

Dosificación y Grupo Etario: Posología y método de administración

El régimen de dosis se deberá personalizar según la intensidad del dolor al que se esté tratando, a la experiencia previa de tratamiento y la capacidad de supervisar al paciente.

Los pacientes deberán iniciar el tratamiento con dosis únicas de 50 mg de tapentadol como solución oral administrada cada 4 a 6 horas. Pudieran ser necesarias dosis superiores dependiendo de la intensidad del dolor y del historial de requerimientos analgésicos del paciente.

En el primer día de administración, se puede tomar una dosis adicional tan pronto como una hora después de la dosis inicial, si no se logra el control del dolor. Entonces la dosis se deberá titular de forma individual a un nivel que brinde analgesia adecuada y que minimice los efectos no deseables bajo estrecha supervisión del médico prescriptor.

No se han estudiado las dosis diarias totales superiores a 700 mg de tapentadol en el primer día de tratamiento y las dosis diarias de mantenimiento superiores a 600 mg de tapentadol y, por lo tanto, no se recomiendan.

Como con todos los tratamientos sintomáticos, el uso continuo de tapentadol se debe evaluar de forma continua.

Tabla de cálculo para Palexis® 20 mg/ml solución oral:

Dosis única del tapentadol que se prescribirá	Volumen (ml) que se administrará
25 mg	1.25 ml
50 mg	2.5 ml
75 mg	3.75 ml
100 mg	5 ml

Discontinuación del tratamiento

Se podrían presentar síntomas de abstinencia después de la discontinuación abrupta del tratamiento con tapentadol. Cuando un paciente ya no requiera terapia con tapentadol, pudiera ser aconsejable titular la dosis de forma gradual para evitar los síntomas de abstinencia.

Daño renal

En pacientes con daño renal leve o moderado, no se requiere de ajuste de dosis.

Palexis® 20 mg/ml solución oral, no se ha estudiado en ensayos controlados de eficacia con daño renal grave; por lo tanto, no se recomienda el uso en esta población.

Daño hepático

En pacientes con daño hepático leve no se requiere de ajuste de la dosis.

Palexis® 20 mg/ml solución oral se deberá utilizar con precaución en pacientes con daño hepático moderado.

El tratamiento en estos pacientes se deberá iniciar con 25 mg de tapentadol como solución oral y no se deberá administrar con mayor frecuencia a una vez cada 8 horas. No se recomienda el inicio de la terapia a una dosis diaria mayor a 150 mg de tapentadol. El tratamiento posterior deberá reflejar el mantenimiento de la analgesia con tolerabilidad aceptable que se logrará acortando o prolongando el intervalo de administración de la dosis.

Palexis® 20 mg/ml solución oral no se ha estudiado en pacientes con daño hepático grave y, por lo tanto, no se recomienda el uso en esta población.

Pacientes geriátricos (personas con 65 años de edad y más)

En general, no se requiere de adaptación de la dosis en pacientes geriátricos. Sin embargo, como los pacientes geriátricos tienen mayor probabilidad de tener función renal y hepática disminuida, se deberá tomar precaución en la selección de dosis como se recomienda.

Pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad y eficacia de **Palexis® 20 mg/ml solución oral** en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. Por tal motivo, no se recomienda usar **Palexis® 20 mg/ml solución oral** en esta población.

Método de administración

Palexis® 20 mg/ml solución oral se puede tomar con o sin alimentos.

Palexis® 20 mg/ml solución oral se puede tomar no diluido o diluido en agua o con cualquier bebida no alcohólica. Hay una jeringa oral con un adaptador adjunto en el paquete que se recomienda utilizar para tomar el volumen exacto necesario del frasco que corresponda a la dosis única prescrita de tapentadol.

Palexis® 20 mg/ml solución oral se puede tomar por medio de tubos enterales; p.ej., tubos de gastrostomía endoscópica nasogástrica o percutánea (PEG).

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Control especial

Norma farmacológica: 19.2.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto para el paciente y la información para prescribir al presente concepto.

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

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

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

Composición:

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

Forma farmacéutica: Cápsulas de liberación prolongada

Indicaciones:

- Crisis epilépticas de inicio parcial y tónico-clónicas generalizadas:
Las cápsulas de Relivian XR® (topiramato) de liberación prolongada están indicadas como monoterapia inicial en pacientes de 10 años de edad y

mayores con crisis epilépticas de inicio parcial o tónico- clónicas generalizadas y como terapia adyuvante en pacientes de 6 años de edad y mayores con crisis epilépticas de inicio parcial o tónico-clónicas generalizadas. No se ha establecido la seguridad ni la efectividad en pacientes en quienes se haya cambiado a la monoterapia desde un esquema anterior con otros fármacos anticonvulsivos.

- Síndrome de Lennox-Gastaut:
Las cápsulas Relivian XR® (topiramato) de liberación prolongada están indicadas como tratamiento adyuvante en pacientes de 6 años de edad y mayores con crisis epilépticas asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut
- Migraña:
Relivian XR® (25 mg, 50 mg y 100 mg) está indicado en el tratamiento profiláctico de la migraña en adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores

Contraindicaciones:

Relivian XR® está contraindicado en pacientes:

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

Precauciones y Advertencias:

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

Reacciones Adversas:

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

- Miopía aguda y cierre secundario del ángulo
- Oligohidrosis e hipertermia
- Acidosis metabólica
- Comportamiento y pensamientos suicidas
- Reacciones adversas cognitivas/neuropsiquiátricas
- Toxicidad fetal
- Retiro de fármacos antiepilépticos
- Hiperamonemia y encefalopatía (con y sin uso concomitante de ácido valproico) Cálculos renales
- Hipotermia con uso concomitante de ácido valproico
- Parestesia
- Defectos del campo visual

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

Experiencia en estudios clínicos

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

Reacciones adversas observadas en estudios de monoterapia

Adultos de 17 años de edad en adelante

Las reacciones adversas en el estudio controlado (estudio 1), que ocurrieron con mayor frecuencia en adultos del grupo de 400 mg al día (con incidencia mayor que

o igual al 5%) y con una tasa más alta que la del grupo de 50 mg al día fueron: parestesias, disminución de peso, somnolencia, anorexia, mareos y problemas con la memoria (véase tabla 2)

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

Pacientes pediátricos de 10 a 16 años de edad

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

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

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

Sistema corporal/ Reacción adversa	Dosificación de topiramato de liberación inmediata (mg / día	
	50 (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		
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		

Sistema corporal/ Reacción adversa	Dosificación de topiramato de liberación inmediata (mg / día	
	50	400
	(n =160)	(n=159)
Disminución de peso	6	16
Trastornos psiquiátricos		
Somnolencia	9	15
Anorexia	4	14
Dificultad con la memoria	5	10
Insomnio	8	9
Depresión	7	9
Problemas de atención/concentración	7	8
Ansiedad	4	6
Aletargamiento psicomotor	3	5
Problemas de estado de ánimo	2	5
Confusión	3	4
Problemas cognitivos	1	4
Disminución de la libido	0	3
Trastornos reproductivos, pacientes del sexo femenino		
Hemorragia vaginal	0	3
Trastornos de los eritrocitos		

Sistema corporal/ Reacción adversa	Dosificación de topiramato de liberación inmediata (mg / día	
	50 (n =160)	400 (n=159)
Anemia	1	2
Trastornos de los mecanismos de resistencia		
Infección viral	6	8
Infección	2	3
Trastornos del sistema respiratorio		
Bronquitis	3	4
Rinitis	2	4
Disnea	1	2
Trastornos cutáneos y de los apéndices		
Erupción cutánea	1	4
Prurito	1	4
Acné	2	3
Trastornos de los sentidos, otros		
Alteración del gusto	3	5
Trastornos del sistema urinario		
Cistitis	1	3
Cálculos renales	0	3
Infección de vías urinarias	1	2
Disuria	0	2
Frecuencia de la micción	0	2

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

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

Sistema corporal/ Reacción adversa	Dosis de topiramato de liberación inmediata (mg/día)	
	50 (n =57)	400 (n=57)
Trastornos generales sistémicos		
Fiebre	0	9
Trastornos del sistema nervioso central y periférico		
Parestesia	2	16
Trastornos del sistema gastrointestinal		
Diarrea	5	11
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Disminución de peso	7	21
Trastornos psiquiátricos		
Anorexia	11	14
Problemas de estado de ánimo	2	11

Sistema corporal/ Reacción adversa	Dosis de topiramato de liberación inmediata (mg/día)	
	50 (n =57)	400 (n=57)
Problemas de concentración/atención	4	9
Problemas cognitivosNOS	0	7
Nerviosismo	4	5
Trastornos de mecanismos de defensa		
Infecciónviral	4	9
Infección	2	7
Trastornos del sistema respiratorio		
Infección de vías respiratorias superiores	16	18
Rinitis	2	7
Bronquitis	2	7
Sinusitis	2	5
Trastornos cutáneos y de los apéndices		
Alopecia	2	5

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

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

Las reacciones adversas más comúnmente observadas asociadas con el uso de topiramato a dosis de 200 a 400 mg al día en estudios controlados en adultos con

crisis epilépticas de inicio parcial, crisis epilépticas tónico-clónicas generalizadas primarias o síndrome de Lennox-Gastaut que se observaron con mayor frecuencia en pacientes tratados con topiramato y que no parecieron estar relacionadas con la dosis fueron: somnolencia, ataxia, trastornos del habla y problemas relacionados con el habla, aletargamiento psicomotor, visión anormal, dificultad con la memoria, parestesia y diplopía (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

Sistema corporal/ reacción adversa ^c	Dosis de topiramato		
	Placebo (n=291)	200-400 mg (n=183)	600-1000 mg (n=414)
Trastornos generales			
Fatiga	13	15	30
Astenia	1	6	3
Dolor de espalda	4	5	3
Dolor precordial	3	4	2
Síntomas similares a influenza	2	3	4
Dolor de pierna	2	2	4
Bochornos	1	2	1
Alergia	1	2	3
Edema	1	2	1
Ozocrocía	0	1	0
Escalofríos	0	1	<1
Trastornos del sistema nervioso central y periférico			
Mareos	15	25	32
Ataxia	7	16	14
Trastornos del habla o problemas relacionados con el habla	2	13	11
Parestesia	4	11	19

Sistema corporal/ reacción adversa ^c	Dosis de topiramato		
	Placebo (n=291)	200-400 mg (n=183)	600-1000 mg (n=414)
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
Trastornos del sistema gastrointestinal			
Náusea	8	10	12
Dispepsia	6	7	6
Dolor abdominal	4	6	7
Estreñimiento	2	4	3
Gastroenteritis	1	2	1
Boca seca	1	2	4
Gingivitis	<1	1	1
Trastornos GI	<1	1	0
Trastornos auditivos y vestibulares			
Disminución de	1	2	1

Sistema corporal/ reacción adversa ^c	Dosis de topiramato		
	Placebo (n=291)	200-400 mg (n=183)	600-1000 mg (n=414)
la audición			
Trastornos metabólicos y nutricionales			
Disminución de peso	3	9	13
Trastornos del sistema musculoesquelético			
Mialgia	1	2	2
Dolor esquelético	0	1	0
Trastornos hemorrágicos, plaquetarios y de la coagulación			
Epistaxis	1	2	1
Trastornos psiquiátricos			
Somnolencia	12	29	28
Nerviosismo	6	16	19
Aletargamiento psicomotor	2	13	21
Dificultad con la memoria	3	12	14
Anorexia	4	10	12
Confusión	5	11	14
Depresión	5	5	13
Dificultad con la concentración/atención	2	6	14
Problemas de	2	4	9

Sistema corporal/ reacción adversa ^c	Dosis de topiramato		
	Placebo (n=291)	200-400 mg (n=183)	600-1000 mg (n=414)
estado de ánimo			
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
Trastornos reproductivos femeninos			
Dolor de mama	2	4	0
Amenorrea	1	2	2
Menorragia	0	2	1
Trastornos de la menstruación	1	2	1
Trastornos reproductivos masculinos			
Trastornos prostáticos	<1	2	0
Trastornos de mecanismos de defensa			
Infección	1	2	1

Sistema corporal/ reacción adversa ^c	Dosis de topiramato		
	Placebo (n=291)	200-400 mg (n=183)	600-1000 mg (n=414)
Infección viral	1	2	<1
Candidiasis	<1	1	0
Trastornos del sistema respiratorio			
Faringitis	2	6	3
Rinitis	6	7	6
Sinusitis	4	5	6
Disnea	1	1	2
Trastornos cutáneos y de los apéndices			
Trastornos de la piel	<1	2	1
Incremento en el sudor	<1	1	<1
Erupción cutánea, eritematosa	<1	1	<1
Otros trastornos de sentidos especiales y otros			
Alteración del gusto	0	2	4
Trastornos del sistema urinario			
Hematuria	1	2	<1
Infección de vías urinarias	1	2	3
Frecuencia de la micción	1	1	2
Incontinencia urinaria	<1	2	1
Orina anormal	0	1	<1

Sistema corporal/ reacción adversa ^c	Dosis de topiramato		
	Placebo (n=291)	200-400 mg (n=183)	600-1000 mg (n=414)
Trastornos de la visión			
Visión anormal	2	13	10
Diplopía	5	10	10
Trastornos de leucocitos y del sistema reticuloendotelial			
Leucopenia	1	2	1

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

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

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

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

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

al día. Todos los pacientes se mantuvieron con carbamazepina concomitante con o sin otro medicamento antiepiléptico.

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

Tabla 5. Incidencia de las reacciones adversas en el estudio 7^a, b, c

Sistema corporal/ reacción adversa	Dosis de topiramato (mg / día)	
	50 (n =92)	400 (n=171)
Trastornos generales sistémicos		
Fatiga	4	9
Dolor precordial	1	2
Trastornos cardiovasculares, generales		
Hipertensión	0	2
Trastornos del sistema nervioso central y periférico		
Parestesia	2	9
Mareos	4	7
Temblores	2	3
Hipoestesia	0	2
Calambres en las piernas	0	2

Sistema corporal/ reacción adversa	Dosis de topiramato (mg / día)	
	50 (n =92)	400 (n=171)
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		

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

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

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

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

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

Reacción adversa	Placebo (n=21)	Dosis de topiramato (mg/día)
---------------------	-------------------	---------------------------------

	6)	200 mg (n=45)	400 (n=68)	600 mg (n=414)
Fatiga	13	11	12	30
Nerviosismo	7	13	18	19
Dificultad para concentrarse/ atención	1	7	9	14
Confusión	4	9	10	14
Depresión	6	9	7	13
Anorexia	4	4	6	12
Problemas de lenguaje	<1	2	9	10
Ansiedad	6	2	3	10
Problemas del estado de ánimo	2	0	6	9
Disminución de peso	3	4	9	13

^a No se realizaron estudios de respuesta a la dosis para otras indicaciones en adultos o pediátricas.

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

Sistema corporal/ reacción adversa	Placebo (n=101)	Topiramato (n=98)
Trastornos generales		

Sistema corporal/ reacción adversa	Placebo (n=101)	Topiramato (n=98)
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
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

Sistema corporal/ reacción adversa	Placebo (n=101)	Topiramato (n=98)
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		
Púrpura	4	8
Epistaxis	1	4
Hematoma	0	1
Incremento de protrombina	0	1
Trombocitopenia	0	1
Trastornos psiquiátricos		
Somnolencia	16	26

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

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

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

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

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

Anomalías de laboratorio

El topiramato disminuye el bicarbonato sérico

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

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

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

		Dosis de topiramato (mg/día)		
Sistema corporal/ Reacción adversa	Placebo (n=445)	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
Hipoestesia	2	6	7	8
Problemas del lenguaje	2	7	6	7
Contracciones musculares involuntarias	1	2	2	4
Ataxia	<1	1	2	1
	<1	1	<1	2

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

		Dosis de topiramato (mg/día)		
Sistema corporal/ Reacción adversa	Placebo (n=445)	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	6	9	15	14
Anorexia	5	8	7	10
Somnolencia	2	7	7	11
Dificultad con la memoria	2	3	6	10
Dificultad para concentrarse/po	5	6	7	6
ner	3	4	5	6
atención	2	3	6	5
Insomnio	4	3	4	6
Ansiedad	2	4	4	4
Problemas del ánimo	2	2	3	4
Depresión	1	3	2	4
	1	1	1	

		Dosis de topiramato (mg/día)		
Sistema corporal/ Reacción adversa	Placebo (n=445)	50 (n=235)	100 (n=386)	200 (n=514)
Nerviosismo	1	1	2	2
Confusión	1	2	2	1
Lentitud psicomotora	1	<1	2	2
Libido disminuido				
Depresión agravada				
Agitación				
Problemas cognitivos				
Trastornos reproductivos (femeninos)				
Trastornos menstruales	2	3	2	2
Trastornos reproductivos (masculinos)				
Eyacuación precoz	0	3	0	0
Trastornos de los mecanismos de resistencia				
Infección viral	3	4	4	3

		Dosis de topiramato (mg/día)		
Sistema corporal/ Reacción adversa	Placebo (n=445)	50 (n=235)	100 (n=386)	200 (n=514)
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 piel y anexos				
Prurito	2	4	2	2
Trastornos de los sentidos especiales (otros)				
Alteración del gusto	1	15	8	12
Pérdida del	<1	1	1	2

		Dosis de topiramato (mg/día)		
Sistema corporal/ Reacción adversa	Placebo (n=445)	50 (n=235)	100 (n=386)	200 (n=514)
gusto				
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	Dosis de topiramato (mg/día)		
	0 (n=445)	50 (n=235)	100 (n=386)	200 (n=514)
Parestesias	6	35	51	49
Fatiga	11	14	15	19
Náusea	8	9	13	14
Anorexia	6	9	15	14
Mareo	10	8	9	12
Disminución de peso	1	6	9	11

Reacción adversa	Placebo	Dosis de topiramato (mg/día)		
	0 (n=445)	50 (n=235)	100 (n=386)	200 (n=514)
de peso				
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
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*^{§†}

Reacción adversa	Placebo o (n=45)	Dosis de topiramato (mg/día)
---------------------	------------------------	---------------------------------

		50 (n=46)	100 (n=48)	200 (n=13)
Trastornos generales				
Alergia	0	0	4	8
Fatiga	7	7	8	15
Fiebre	2	4	6	0
Dolor de pierna	0	2	2	8
Trastornos del sistema nervioso central y periférico				
Mareo	4	4	6	0
Dolor de cabeza	2	2	4	8
Problema de lenguaje	2	0	0	15
	0	0	0	8
Contracciones musculares involuntarias				
	7	20	19	38
Parestesia				
Trastornos endocrinos				
Hipertiroidismo	0	0	0	8
Trastornos del sistema gastrointestinal				
Dolor	9	7	15	15

Reacción adversa	Placebo (n=45)	Dosis de topiramato (mg/día)		
		50 (n=46)	100 (n=48)	200 (n=13)
abdominal	0	2	2	8
Diarrea	4	4	8	0
Náusea				
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	0	2	2	8
Epistaxis				
Trastornos psiquiátricos	4	9	10	15
Anorexia	0	0	0	8
Ansiedad	0	0	2	15
Dificultad para la concentración/ atención	2	0	0	8
Dificultad con	2	9	2	0
	4	2	2	8

Reacción adversa	Placebo (n=45)	Dosis de topiramato (mg/día)		
		50 (n=46)	100 (n=48)	200 (n=13)
la memoria	0	2	0	8
Insomnio	2	2	6	15
Problemas del ánimo				
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

Reacción adversa	Placebo (n=45)	Dosis de topiramato (mg/día)		
		50 (n=46)	100 (n=48)	200 (n=13)
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				
Conjuntivitis	4	7	4	0

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

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

† Se incluyeron 3 estudios clínicos.

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

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

Adultos

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

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

- Sistémicas: dolor, dolor torácico, reacción alérgica.
- Trastornos del sistema nervioso central y periférico: dolor de cabeza, vértigo, temblor, alteración sensorial, migraña agravada.
- Trastornos del aparato digestivo: estreñimiento, reflujo gastroesofágico.
- Trastornos del sistema músculo esquelético: mialgia.
- Trastornos de las plaquetas, sangrado y coagulación: epistaxis.
- Trastornos de la reproducción (femeninos): sangrado intermenstrual.
- Trastornos de los mecanismos de resistencia: infección, moniliasis genital.
- Trastornos del aparato respiratorio: neumonía, asma.
- Trastornos de la piel y anexos: erupción cutánea, alopecia.
- Trastornos de la visión: acomodación anormal, dolor de ojo.

Adolescentes de 12 a 17 años de edad

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

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

en los estudios clínicos controlados.

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

Anomalías de laboratorio:

Migraña

En los estudios doble ciego en los pacientes pediátricos (6 a 17 años de edad), se observó un riesgo elevado de ciertas anomalías (valores fuera del intervalo normal de referencia) de ciertos análisis de laboratorio clínico medidos en sangre durante el tratamiento de pacientes pediátricos con topiramato de liberación inmediata en comparación con los pacientes tratados con placebo. En algunos casos, las anomalías también se observaron al final del estudio en la última visita y los cambios fueron considerablemente anormales.

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

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

Experiencia posterior a la comercialización:

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

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso posterior a la aprobación de topiramato. Debido a que estas reacciones se reportaron voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco. La lista está ordenada así: reacciones cutáneas ampollosas (incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica), falla hepática (incluyendo fallecimientos), hepatitis, maculopatía, pancreatitis y 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 ampollosas (incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis 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 m²), se recomienda la mitad de la dosis usual para adultos. Estos pacientes requerirán mayor tiempo para alcanzar el estado de equilibrio en cada dosis.

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

Modificaciones a la dosificación en pacientes sometidos a hemodiálisis

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

La duración del período de diálisis.

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

Depuración renal efectiva de topiramato en el paciente dializado.

Estudios de laboratorio previos al inicio del tratamiento

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

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

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

Monitoreo de concentraciones terapéuticas en sangre

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

Uso pediátrico

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

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

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016015274 emitido mediante Acta No. 22 de 2016 numeral 3.1.5.1., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

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

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

**3.1.5.4. 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 ($< 1/10.000$).

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

<u>laberinto</u>				
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>	---	Tos	---	---
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	---	Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, vómitos, náuseas	---	Pancreatitis
<u>Trastornos hepatobiliares</u>	---	---	Pruebas anormales de la función hepática	Fallo hepático, hepatitis
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>	---	Rash	Alopecia ¹ , 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.

Interacciones:

Medicamentos antiepilépticos:

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

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

Probenecid:

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

Metotrexato:

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

Anticonceptivos orales y otras interacciones farmacocinéticas:

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

Laxantes:

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

Alimentos y alcohol:

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

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

Dosificación y Grupo Etario:

Posología:

Monoterapia en adultos y adolescentes mayores de 16 años

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

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

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

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada (65 años y mayores)

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

Supresión del tratamiento:

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

Insuficiencia renal:

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

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

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

$$\text{CLcr (ml/min)} = \text{-----} \times 0,85 \text{ para mujeres}$$

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

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

$$\text{CLcr (ml/min)}$$

$$\text{CLcr (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \text{-----} \times 1,73$$

$$\text{ASC del sujeto (m}^2\text{)}$$

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

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

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

⁽¹⁾ Se recomienda una dosis de carga de 750 mg en el primer día de tratamiento con levetiracetam.

⁽²⁾ Después de la diálisis se recomienda una dosis suplementaria de 250 a 500 mg.

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

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

Altura (cm) x ks

CLcr (ml/min/1,73 m²) = -----

Creatinina sérica (mg/dl)

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

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

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

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

Insuficiencia hepática:

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

Población pediátrica:

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

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

Monoterapia:

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

No hay datos disponibles.

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

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

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

Se debe utilizar la dosis menor eficaz.

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

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

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

Forma de administración:

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

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

Cada sobre es para una sola dosis.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

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

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

3.1.5.5. ZORVOLEX®

Expediente : 20124047
Radicado : 2017028776
Fecha : 03/03/2017
Interesado : Calox Andina S.A.S

Composición: Cada capsula contiene 18 mg de diclofenaco ácido

Forma farmacéutica: Cápsulas

Indicaciones: Tratamiento de dolor agudo de intensidad leve a moderada.
Tratamiento del dolor de la osteoartritis

Contraindicaciones: Zorvolex® está contraindicado en pacientes con: Hipersensibilidad conocida (por ejemplo, reacciones anafilactoides y reacciones cutáneas severas) a diclofenaco o cualquiera de los componentes del medicamento.

Historial de asma, urticaria, u otras reacciones de tipo alérgico después de tomar aspirina u otros AINEs. Se han reportado reacciones severas, raramente mortales, de tipo anafilactoide a los AINEs, en dichos pacientes.

Dolor perioperatorio en caso de cirugía de injerto de bypass en la arteria coronaria (CABG, por sus siglas en inglés)

Advertencias y precauciones: Eventos Trombóticos Cardiovasculares

Estudios clínicos de varios AINEs COX-2 selectivos y no selectivos de una duración de hasta tres años, han mostrado un aumento en el riesgo de eventos cardiovasculares (CV) trombóticos graves, infarto al miocardio y accidentes cerebrovasculares, que pueden ser fatales. Todos los AINEs, tanto COX-2 selectivos como no selectivos, pueden presentar un riesgo similar. Puede existir un mayor riesgo en pacientes con enfermedades cardiovasculares conocidas o con factores de riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares. Para minimizar el riesgo potencial de un evento cardiovascular adverso en pacientes tratados con un AINE, se recomienda la utilización de la dosis efectiva más baja durante el menor período de tiempo posible. Los médicos y pacientes deben permanecer en alerta para detectar el desarrollo de este tipo de eventos, incluso en ausencia de síntomas cardiovasculares previos. Se debe informar a los pacientes acerca de los signos y/o síntomas de eventos cardiovasculares graves y los pasos a seguir en caso de que ocurran.

Dos estudios clínicos largos y controlados sobre el uso de AINEs COX-2 selectivos para el tratamiento del dolor en las primeros 10-14 días siguientes a una cirugía CABG mostraron un aumento en la incidencia de infarto al miocardio y accidentes cerebrovasculares

No existe evidencia consistente que indique que el uso concomitante con aspirina reduzca el riesgo incrementado de eventos tromboticos cardiovasculares graves asociados al uso de AINEs. El uso concomitante de aspirina y un AINE, como diclofenaco, incrementa el riesgo de presentar eventos gastrointestinales serios Efectos Gastrointestinales (GI) – Riesgos de Ulceraciones Gastrointestinales, Sangrado y Perforación

Los AINEs, incluyendo a ZorvolexTM, pueden causar eventos adversos gastrointestinales (GI) serios incluyendo inflamación, sangrado, ulceración, y perforación del estómago, intestino delgado o intestino grueso, que pueden resultar fatales. Estos eventos adversos serios pueden ocurrir en cualquier momento, presentando o no síntomas de advertencia, en pacientes tratados con AINEs. Sólo uno de cada cinco pacientes que desarrollan un evento adverso grave en el tracto gastrointestinal superior, cuando se encuentran en tratamiento con AINE, son sintomáticos. Las úlceras en tracto gastrointestinal superior, sangrados o perforaciones causadas por el uso de algún AINE ocurren en aproximadamente 1% de los pacientes tratados durante 3-6 meses, y cerca de un 2%-4% de pacientes tratados durante un año. Estas tendencias aumentan conforme aumenta la duración del uso, incrementándose la posibilidad de desarrollar un evento serio gastrointestinal en algún momento durante el curso de la terapia. Incluso la terapia con AINE a corto plazo puede presentar riesgos.

La prescripción de AINEs, incluyendo ZorvolexTM, se debe realizar con extrema precaución en pacientes con historial de úlceras o hemorragia gastrointestinal. Pacientes con antecedentes de úlcera péptica y/o hemorragia gastrointestinal que utilizan algún AINE, presentan un riesgo 10 veces mayor de desarrollar una hemorragia GI en comparación con los pacientes que no presentan ninguno de estos factores de riesgo. Otros factores que aumentan el riesgo de sangrado GI en pacientes tratados con algún AINE incluyen el uso concomitante de corticoesteroides orales o anticoagulantes, terapia prolongada con AINE, tabaquismo, uso de alcohol, edad avanzada, y salud deteriorada en general. La mayoría de los informes espontáneos de eventos gastrointestinales fatales se realizan en pacientes de edad avanzada o debilitados y, por tanto, se debe prestar especial cuidado cuando se trate a esta población.

Para minimizar un riesgo potencial de un evento adverso GI en pacientes tratados con un AINE, se debe utilizar la dosis efectiva más baja durante el menor tiempo posible. Los pacientes y el profesional en salud responsable deberán estar alerta.

para detectar signos y síntomas de ulceración gastrointestinal y sangrado durante la terapia con AINE e iniciar rápidamente la evaluación y tratamiento adicional que corresponda si se sospecha de una reacción adversa GI grave. Esto debe incluir la discontinuación del AINE hasta que se descarte la presencia de un evento adverso serio. Para pacientes de alto riesgo, se deben considerar terapias alternativas que no incluyan el uso de AINEs.

Efectos Hepáticos

Las elevaciones de una o más pruebas de función hepática pueden ocurrir durante la terapia con ZorvolexTM. Estas anomalías en exámenes de laboratorio pueden progresar, permanecer sin cambios, o pueden ser transitorias con la continuación del tratamiento. Las elevaciones límite en las transaminasas hepáticas (mayor al límite superior considerado normal [ULN] hasta incluso 3 veces del rango ULN) se han observado en aproximadamente 15% de pacientes tratados con diclofenaco. De los marcadores de función hepática, se recomienda la ALT (SGPT) para monitorear el daño hepático.

En los ensayos clínicos de productos que contienen diclofenaco, se observaron elevaciones significativas (por ejemplo, de más de 3 veces ULN) de AST (SGOT) (la ALT no se midió en todos los estudios) cercanas al 2% en aproximadamente 5700 pacientes en algún momento durante el tratamiento diclofenaco.

En un estudio grande, abierto y controlado con diclofenaco sódico con 3700 pacientes tratados durante 2-6 meses, los pacientes fueron monitoreados primero a las 8 semanas y 1200 pacientes fueron monitoreados nuevamente a las 24 semanas. Se observaron elevaciones significativas de ALT y/o AST en aproximadamente 4% de los pacientes, incluyendo elevaciones marcadas (mayores a 8 veces mayor la ULN) en aproximadamente 1% de los 3700 pacientes. En ese estudio abierto, se observó una mayor incidencia de elevaciones límite de ALT o AST (menor a 3 veces la ULN), moderadas (3-8 veces la ULN), y marcadas (mayor a 8 veces la ULN) en los pacientes que recibieron diclofenaco con respecto a aquellos con otros AINEs. Las elevaciones de las transaminasas se observaron con mayor frecuencia en pacientes con osteoartritis que en aquellos con artritis reumatoide.

Casi todas las elevaciones significativas de transaminasas fueron detectadas antes de que los pacientes presentaran síntomas. Las pruebas anormales ocurrieron durante los primeros 2 meses de terapia con diclofenaco en 42 de los 51 pacientes en todos los estudios en los que se presentaron elevaciones de transaminasas marcadas.

En reportes posteriores a la comercialización, casos de hepatotoxicidad inducida por fármacos se reportaron durante el primer mes, y en algunos casos, los primeros 2

meses de terapia, pero estos pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento con diclofenaco. La vigilancia posterior a la comercialización ha reportado casos de reacciones hepáticas graves, incluyendo necrosis hepática, ictericia, hepatitis fulminante con y sin ictericia e insuficiencia hepática. Algunos de estos casos reportados resultaron en muerte o trasplantes de hígado.

Los médicos deben medir periódicamente las transaminasas en pacientes que reciben terapia a largo plazo con ZorvolexTM, pues la hepatotoxicidad grave puede desarrollarse sin un pródromo de síntomas que se distingan. Los tiempos óptimos para la realización de la primera medición de transaminasas, y las subsiguientes, no se conocen. Con base en los datos de ensayos clínicos y la experiencia posterior a la comercialización, las transaminasas deben ser monitoreadas después de 4 a 8 semanas de iniciar el tratamiento con diclofenaco. Sin embargo, pueden ocurrir reacciones hepáticas graves en cualquier momento durante el tratamiento con diclofenaco. Si las pruebas hepáticas anormales persisten o se agravan, si aparecen o se desarrollan signos y/o síntomas clínicos compatibles con enfermedad hepática, o si se producen manifestaciones sistémicas (por ejemplo, eosinofilia, erupción cutánea, dolor abdominal, diarrea, orina oscura, etc.), se debe descontinuar inmediatamente Zorvolex[®].

Para reducir la posibilidad de que la lesión hepática se convierta en severa entre las mediciones de transaminasas, se debe informar a los pacientes de las señales de advertencia y síntomas de hepatotoxicidad (por ejemplo, náusea, fatiga, letargo, diarrea, prurito, ictericia, dolor en hipocondrio derecho, y síntomas similares a la gripe), y los pacientes deben tomar acciones adecuadas si aparecen estos signos y síntomas.

Para minimizar el riesgo potencial de un evento adverso relacionado con el hígado en pacientes tratados con Zorvolex[®], se debe utilizar la dosis efectiva más baja durante el menor tiempo posible. Se debe tener precaución cuando se prescriba Zorvolex[®] junto con otros fármacos que se conocen por ser potencialmente hepatotóxicos (por ejemplo, acetaminofén, ciertos antibióticos y medicamentos antiepilépticos).

Hipertensión

Los AINEs, incluyendo Zorvolex[®], pueden conducir a la reaparición o deterioro de hipertensión preexistente, y cualquiera de estos puede contribuir a una mayor incidencia de eventos CV. Utilice los AINEs, incluyendo a Zorvolex[®], con precaución en pacientes con hipertensión. Se debe vigilar la presión arterial (PA) de cerca al inicio del tratamiento con un AINE y a lo largo del curso de la terapia.

Los pacientes en tratamiento con inhibidores de la ACE (enzima convertidora de angiotensina, por sus siglas en inglés), tiazidas o diuréticos de asa, pueden tener problemas de respuesta a estas terapias al estar en tratamiento con algún AINE.

Insuficiencia cardíaca congestiva y edema

La retención de líquidos y edema se han observado en algunos pacientes que toman AINEs. El uso de Zorvolex® se debe realizar con precaución en pacientes con retención de líquidos o falla cardíaca.

Efectos renales

Se debe prestar atención al iniciar el tratamiento con Zorvolex® en pacientes con deshidratación considerable.

La administración a largo plazo de los AINEs ha dado lugar a la necrosis papilar renal y otras lesiones renales. La toxicidad renal también se ha visto con pacientes en los que las prostaglandinas renales tienen una función compensatoria en el mantenimiento de la perfusión renal. En estos pacientes, la administración de un AINE puede causar una reducción dosis dependiente en la formación de prostaglandinas y, secundariamente, en el flujo sanguíneo renal, lo que puede precipitar una descompensación renal. Los pacientes con mayor riesgo de esta reacción son aquellos con insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, disfunción hepática, aquellos que toman diuréticos e inhibidores de la ACE, y pacientes con edad avanzada. La interrupción del tratamiento con el AINE por lo general es seguida de la recuperación al estado previo al inicio del tratamiento.

No existe información disponible originada en estudios clínicos controlados sobre el uso de Zorvolex® en pacientes con enfermedad renal avanzada. Por tanto, el tratamiento con Zorvolex® no se recomienda en pacientes con enfermedad renal avanzada. Si la terapia con Zorvolex® debe iniciarse, se debe vigilar de cerca la función renal del paciente.

Reacciones Anafilactoides

Como con otros AINEs, reacciones anafilactoides en pacientes sin exposición previa conocida a Zorvolex® pueden aparecer. Zorvolex® está contraindicado en pacientes con la tríada de aspirina. Este complejo de síntomas son típicos de pacientes asmáticos que sufren rinitis con o sin pólipos nasales, o que presentan broncoespasmo grave, potencialmente fatal, después de tomar aspirina u otro AINE.

Se debe buscar ayuda de emergencia en los casos en que se produzca una reacción anafiláctica.

Reacciones adversas de la piel

Los AINEs, incluyendo Zorvolex®, pueden causar reacciones adversas cutáneas graves como dermatitis exfoliativa, Síndrome de Stevens-Johnson (SJS), y necrólisis tóxica epidérmica (TEN, por sus siglas en inglés), que pueden resultar fatales. Estos eventos graves pueden ocurrir sin previo aviso. Los pacientes deben

ser informados acerca de los signos y síntomas de las manifestaciones graves de la piel, y discontinuar Zorvolex® a la primera aparición de erupción cutánea o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Toxicidad Fetal

Comenzando las 30 semanas de gestación, Zorvolex® y otros AINEs, deben ser evitados en mujeres embarazadas por cuanto puede ocurrir un cierre prematuro del ductus arterioso en el feto. Si se utiliza este medicamento durante el embarazo, el paciente debe ser informado acerca del riesgo potencial que puede presentar para el feto.

Enfermedad que responde a los corticosteroides

No se debe utilizar Zorvolex® como sustituto de corticosteroides o para tratar la insuficiencia de corticosteroides. La interrupción brusca de los corticosteroides puede dar lugar a una exacerbación de enfermedades que responden a los mismos. Pacientes en tratamiento prolongado con corticosteroides deben someterse a una disminución gradual de la dosis si se pretende discontinuar su tratamiento.

El enmascaramiento de la inflamación y la fiebre

La actividad farmacológica de Zorvolex® en la reducción de la inflamación y posiblemente fiebre, puede disminuir la utilidad de los signos diagnósticos para detectar complicaciones infecciosas de condiciones dolorosas presuntamente no infecciosas.

Efectos hematológicos

La anemia puede ocurrir en pacientes que reciben cualquier AINE, incluyendo Zorvolex®. Esto debido posiblemente a la retención de líquidos, pérdida de sangre GI oculta o evidente, o un efecto descrito de forma incompleta en la eritropoyesis. En pacientes en tratamiento a largo plazo con AINEs, incluyendo Zorvolex®, se debe monitorear la hemoglobina o hematocrito si se presentan signos o síntomas de anemia o pérdida de sangre.

Los AINEs inhiben la agregación plaquetaria y se ha comprobado que prolongan el tiempo de coagulación en algunos pacientes. A diferencia de la aspirina, su efecto sobre la función plaquetaria es cuantitativamente menor, de duración más corta, y reversible. Se debe controlar cuidadosamente a los pacientes tratados con Zorvolex® que pueden ser afectados negativamente por las alteraciones en la función plaquetaria, como en el caso de quienes presentan trastornos en la coagulación o pacientes que reciben anticoagulantes.

Uso en pacientes con asma preexistente

Los pacientes con asma pueden padecer de asma sensible a la aspirina. El uso de la aspirina en pacientes con asma sensible a la aspirina se ha asociado con broncoespasmos severos que pueden ser fatales. Dado que se han reportado reacciones cruzadas de sensibilidad, incluyendo broncoespasmos, en pacientes sensibles a aspirina en tratamiento con AINEs, Zorvolex® está contraindicado en pacientes con esta forma de sensibilidad a la aspirina y se debe utilizar con precaución en todos los pacientes con asma preexistente

Monitoreo

Debido a que pueden ocurrir graves ulceraciones del tracto GI y hemorragia sin síntomas de advertencia, los médicos deben vigilar los signos o síntomas de hemorragia digestiva. Para los pacientes en tratamiento a largo plazo con AINEs, se debe realizar periódicamente un CBC (recuento sanguíneo completo, por sus siglas en inglés) y un perfil que incluya pruebas de función hepática. Se debe suspender Zorvolex® si las pruebas hepáticas resultan anormales o las pruebas renales persisten o empeoran.

Reacciones adversas:

- Eventos Trombóticos Cardiovasculares
- Efectos Gastrointestinales
- Efectos Hepáticos
- Hipertensión
- Insuficiencia cardíaca congestiva y edema
- Efectos Renales
- Reacciones anafilactoides
- Reacciones cutáneas graves

Experiencia de Ensayos Clínicos

Dado que los ensayos clínicos son conducidos en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco en particular no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otros fármacos y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Reacciones Adversas en Pacientes con Dolor Agudo

Doscientos dieciséis (216) pacientes en un ensayo clínico finalizado de 48h a doble ciego, controlado con placebo, recibieron Zorvolex® para tratar el dolor agudo seguido de la bunionectomía. Las reacciones adversas más frecuentes en este estudio se resumen en la Tabla 1

Tabla 1 Resumen de Reacciones Adversas ($\geq 2\%$ en el grupo Zorvolex® (18 mg ó 35 mg) – Fase 3 Estudio en Pacientes con Dolor Postquirúrgico

Reacciones Adversas Zorvolex® 18 mg ó 35 mg tres veces al día*

N = 216
Placebo*

N = 106

Edema	33%	32%
Náusea	27%	37%
Dolor de cabeza	13%	15%
Mareo	10%	16%
Vómito	9%	12%
Constipación	8%	4%
Prurito	7%	6%
Flatulencia	3%	2%
Dolor en las extremidades	3%	1%
Dispepsia	2%	1%

*Una tableta de hidrocodona/acetaminofén de 10 mg/325 mg fue permitida cada 4 a 6 horas como medicación de rescate para el manejo del dolor. Hubo un mayor uso concomitante de medicación de rescate con opiáceos en los pacientes tratados con placebo que en los pacientes tratados con Zorvolex®. Alrededor del 82% de pacientes en el grupo de Zorvolex® 35 mg, 85% de los pacientes en el grupo Zorvolex® 18 mg, y 97% de pacientes en el grupo placebo tomó la medicación de rescate para el manejo del dolor durante el estudio.

Reacciones Adversas en Pacientes con Dolor por Osteoartritis

Doscientos dos (202) pacientes recibieron Zorvolex® en un estudio finalizado de 12 semanas, doble ciego, controlado con placebo sobre el dolor de osteoartritis en rodilla o cadera. Las reacciones adversas más frecuentes en este estudio se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2 Resumen de Reacciones Adversas ($\geq 2\%$) – 12 semanas Fase 3 Estudio en Pacientes con Dolor por Osteoartritis*

Reacciones Adversas	Zorvolex® 35 mg	Placebo
N=202		N=103
Náusea	7%	2%
Diarrea	6%	3%
Dolor de cabeza	4%	3%
Dolor abdominal superior	3%	1%
Sinusitis	3%	1%
Vómito	3%	1%
Incremento de la Alanina Aminotransferasa	2%	0
Aumento de Creatinina en sangre	2%	0
Dispepsia	2%	1%
Flatulencia	2%	0
Hipertensión	2%	1%

* Reacciones adversas que se produjeron en >2% de los pacientes tratados con Zorvolex® y se produjeron con más frecuencia que en los pacientes tratados con placebo

Seiscientos un (601) pacientes recibieron Zorvolex® 35 mg ya fuera dos veces o tres veces en un ensayo clínico abierto de 52 semanas, sobre el dolor de la osteoartritis en rodilla o cadera. De ellos, 360 (60%) pacientes completaron el ensayo. Las reacciones adversas más frecuentes en este estudio se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3 Resumen de Reacciones Adversas ($\geq 2\%$) – Estudio abierto de 52 semanas en Pacientes con Dolor por Osteoartritis

Reacciones Adversas Zorvolex® 35 mg
N=601

Infección del tracto respiratorio superior 8%

Dolor de cabeza 8%

Infección del tracto urinario 7%

Diarrea 6%

Nasofaringitis 6%

Náusea 6%

Constipación 5%

Sinusitis 5%

Osteoartritis 5%

Tos 4%

Incremento de la Alanina Aminotransferasa 4%

Dolor de espalda 3%

Dispepsia 3%

Procedimientos dolorosos 3%

Bronquitis 3%

Hipertensión 3%

Dolor abdominal superior 3%

Influenza 3%

Artralgia 3%

Contusión 3%

Vómito 3%

Malestar abdominal 2%

Incremento de la Aspartato Aminotransferasa 2%

Mareo 2%

Caída 2%

Dolor Abdominal 2%

Reacciones adversas reportadas para diclofenaco y otros AINEs:

En pacientes en tratamiento con algún AINE, las reacciones adversas más frecuentes que ocurren en aproximadamente 1%-10% de los pacientes son:

Experiencias Gastrointestinales que incluyen: dolor abdominal, constipación, diarrea, dispepsia, flatulencia, hemorragia/perforación, acidez estomacal, náusea, úlceras GI (gástrica/duodenal) y vómitos.

Función renal anormal, anemia, mareos, edema, enzimas hepáticas elevadas, dolores de cabeza, aumento en el tiempo de coagulación, prurito, erupciones cutáneas y tinitus.

Las reacciones adversas adicionales reportadas ocasionalmente incluyen:

Cuerpo en general: fiebre, infección, sepsis

Sistema Cardiovascular: falla cardíaca congestiva, hipertensión, taquicardia, síncope

Sistema Digestivo: sequedad de boca, esofagitis, úlceras gástricas/pépticas, gastritis, hemorragia gastrointestinal, glositis, hematemesis, hepatitis, ictericia

Sistema Hemático y Linfático: equimosis, eosinofilia, leucopenia, melena, púrpura, sangrado rectal, estomatitis, trombocitopenia

Metabólico y Nutricional: cambios de peso

Sistema Nervioso: ansiedad, astenia, confusión, depresión, alteración del sueño, adormecimiento, insomnio, malestar, nerviosismo, parestesia, somnolencia, temblores, vértigo

Sistema respiratorio: asma, disnea

Piel y apéndices: alopecia, fotosensibilidad, aumento de la sudoración

Órganos de los sentidos: visión borrosa

Sistema urogenital: cistitis, disuria, hematuria, nefritis intersticial, oliguria/poliuria, proteinuria, fallo renal

Otras reacciones adversas, que ocurren rara vez son:

Cuerpo en general: reacciones anafilácticas, cambios en el apetito, muerte

Sistema Cardiovascular: arritmia, hipotensión, infarto al miocardio, palpitaciones, vasculitis

Sistema Digestivo: colitis, eructos, hepatitis fulminante con y sin ictericia, insuficiencia hepática, necrosis hepática, pancreatitis

Sistema Hemático y Linfático: agranulocitosis, anemia hemolítica, anemia aplásica, linfadenopatía, pancitopenia

Metabólico y Nutricional: hiperglucemia

Sistema Nervioso: convulsiones, coma, alucinaciones, meningitis

Sistema respiratorio: depresión respiratoria, neumonía

Piel y apéndices: angioedema, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, urticaria

Sentidos: conjuntivitis, discapacidad auditiva

Interacciones:

Interacciones con medicamentos
Aspirina

Cuando se administra con aspirina, la unión a proteínas de Zorvolex® se ve reducida. La importancia clínica de esta interacción es desconocida; sin embargo, como con otros AINEs, la administración concomitante de Zorvolex® y aspirina generalmente no se recomienda debido a la posibilidad de un aumento en las reacciones adversas de tipo GI.

Anticoagulantes

Los efectos de los anticoagulantes, como la warfarina y AINEs en la hemorragia GI, son sinérgicos, de tal manera que los usuarios de ambos fármacos juntos tienen un riesgo de sangrado GI grave superior al que se presenta con el uso de cualquiera de los fármacos solos.

Inhibidores de ACE

Los AINEs pueden disminuir el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE).

Esta interacción debe ser considerada en pacientes que toman AINEs de forma concomitante con inhibidores de ACE.

Diuréticos

Estudios clínicos, así como las observaciones posteriores a la comercialización, han demostrado que los AINEs pueden reducir el efecto natriurético de la furosemida y tiazidas en algunos pacientes. Esta respuesta se ha atribuido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas renales. Durante el tratamiento concomitante con Zorvolex® y estos diuréticos, se debe observar de cerca a los pacientes para detectar signos de insuficiencia renal, así como para asegurar la eficacia diurética.

Litio

Los AINEs han demostrado producir una elevación de los niveles de litio en plasma y una reducción en el aclaramiento de litio renal. La concentración mínima promedio de litio aumentó 15% y el aclaramiento renal se redujo en aproximadamente un 20%. Estos efectos se han atribuido a la inhibición de prostaglandinas renales por el AINE. Por lo tanto, cuando se administre concomitantemente AINEs y litio, se debe observar a los pacientes cuidadosamente para detectar signos de toxicidad por litio.

Metotrexato

Se ha reportado que los AINEs inhiben competitivamente la acumulación de metotrexato en cortes de riñones de conejo. Esto indica que los AINEs pueden aumentar la toxicidad del metotrexato. Se debe tener precaución cuando se administren AINEs de forma concomitante con metotrexato.

Ciclosporina

Los AINEs pueden afectar a las prostaglandinas renales y aumentar la toxicidad de la ciclosporina. Por tanto, la terapia concomitante con AINEs puede aumentar la nefrotoxicidad de la ciclosporina. Se debe prestar atención cuando se administren AINEs de forma concomitante con ciclosporina.

Los Inhibidores o Substratos de Citocromo P450 2C9 Otras Consideraciones

El diclofenaco se metaboliza predominantemente mediante el citocromo P450 2C9. La co-administración de diclofenaco con otro fármaco que se conozca se metaboliza por esta enzima, o que la inhibe, puede afectar de forma impredecible la farmacocinética del diclofenaco o la del fármaco coadministrado. Se debe tener precaución al evaluar la historia clínica de cada paciente al prescribir diclofenaco

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario: Dosificación inicial

No se ha estudiado en ensayos clínicos la efectividad de Zorvolex® cuando se administra con alimentos. Ingerir Zorvolex® con alimentos puede causar una reducción en la efectividad del medicamento en comparación con la ingesta del mismo con el estómago vacío. Utilice la mínima dosis efectiva durante el menor tiempo posible, de acuerdo con los objetivos individuales del tratamiento del paciente.

Dolor agudo

Para el tratamiento del dolor agudo de intensidad leve a moderada, la dosis es de 18 mg ó 35 mg por vía oral tres veces al día.

Dolor en osteoartritis

Para el tratamiento del dolor en osteoartritis, la dosis es de 35 mg por vía oral tres veces al día.

Ajustes de Dosis en Pacientes con Insuficiencia Hepática

Los pacientes con enfermedad hepática pueden requerir dosis reducidas de Zorvolex® en comparación con los pacientes con función hepática normal. Al igual que con otros productos que contienen diclofenaco, inicie el tratamiento con la dosis más baja. Si el tratamiento no es eficaz a la dosis más baja, suspenda su uso.

No Intercambiabilidad con Otras Formas Farmacéuticas de Diclofenaco

Las cápsulas de Zorvolex® no son intercambiables con otras formulaciones orales de diclofenaco, incluso si la potencia en miligramos es la misma. Las cápsulas de Zorvolex® contienen diclofenaco ácido libre, mientras que otros productos contienen una sal de diclofenaco, por ejemplo, diclofenaco sódico o potásico. Una dosis de 35 mg de Zorvolex® es aproximadamente equivalente a 37.6 mg de diclofenaco sódico ó 39.5 mg de diclofenaco potásico. Por lo tanto, no se deben sustituir dosis con potencias similares de otros productos de diclofenaco sin tomar lo anterior en consideración.

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
- Inseeto allegado mediante Radicado No. 2017028776
- Información para prescribir allegada mediante Radicado No. 2017028776

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la evaluación de éste producto dado lo voluminoso del expediente, lo que dificultó el estudio para ésta sesión.

3.1.5.6. 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, hipertonía), 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 ($\geq 1/10$); 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).

Grupo Sistémico	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareos, cefaleas
	Frecuencia no conocida	Síntomas parkinsonianos (temblor, acinesia, hipertonia), 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
- Inseeto 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 aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.1.6. EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA CONCENTRACIÓN

A) PRODUCTOS DE SÍNTESIS QUÍMICA

3.1.6.1. EXELRING®

Expediente : 20128300

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

Composición:

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

Forma Farmacéutica: Anillo Vaginal

Indicaciones: Anticonceptivo

Contraindicaciones:

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

- Presencia o riesgo de tromboembolismo venoso (TEV).
- Tromboembolismo venoso: TEV actual (con anticoagulantes) o antecedentes del mismo (p. ej., trombosis venosa profunda (TVP) o embolia pulmonar (EP)).
- Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo venoso, como resistencia a la proteína C activada (PCA) (incluyendo el factor V Leiden), deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S.
- Cirugía mayor con inmovilización prolongada
- Riesgo elevado de tromboembolismo venoso debido a la presencia de varios factores de riesgo.
- Presencia o riesgo de tromboembolismo arterial (TEA).
- Tromboembolismo arterial: tromboembolismo arterial actual, antecedentes del mismo (p. ej. infarto de miocardio) o afección prodrómica (p. ej. angina de pecho).
- Enfermedad cerebrovascular: ictus actual, antecedentes de ictus o afección prodrómica (p. ej. accidente isquémico transitorio, AIT).
- Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo arterial, tal como hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante del lupus).
- Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Riesgo elevado de tromboembolismo arterial debido a múltiples factores de riesgo o a la presencia de un factor de riesgo grave como: Diabetes mellitus con síntomas vasculares, hipertensión grave y dislipoproteinemia intensa
- Pancreatitis o antecedentes de la misma si asociada con hipertrigliceridemia grave.

- Existencia o antecedentes de hepatopatía grave, siempre que los parámetros de la función hepática no se hayan normalizado.
- Existencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Existencia o sospecha de neoplasias malignas en órganos genitales o mama si son dependientes de esteroides sexuales.
- Hemorragia vaginal sin diagnosticar.
- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes de ExelRing

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

Precauciones y Advertencias:

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

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

1. Alteraciones de la circulación

Riesgo de Tromboembolismo venoso (TEV)

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

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

• Se estima que de cada 10.000 mujeres que utilizan un AHC de dosis baja que contiene levonorgestrel, unas 6 presentarán un TEV en un año.

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

- En ambos casos, el número de TEVs por año es inferior al número esperado en mujeres durante el embarazo o en el período de posparto.
- El TEV puede ser mortal en el 1-2 % de los casos.
- De forma extremadamente rara, se han notificado casos de trombosis en otros vasos sanguíneos, p. ej., en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales o retinianas, en usuarias de AHCs.

Factores de riesgo de TEV

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

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

Tabla: factores de riesgo TEV

Factor de riesgo	Comentario
Obesidad (índice de masa corporal (IMC) superior a 30 kg/m ²).	El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC. Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.

Inmovilización prolongada, la cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica de las piernas o pelvis, neurocirugía o traumatismo importante. Nota: La inmovilización temporal, incluyendo los viajes en avión >4 horas, también puede ser un factor de riesgo de TEV, en especial en mujeres con otros factores de riesgo.	En estas circunstancias es aconsejable interrumpir el uso del parche/comprimido/anillo (en caso de intervención quirúrgica programada, al menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de que se recupere completamente la movilidad. Se debe utilizar otro método anticonceptivo para evitar un embarazo involuntario. Se debe considerar un tratamiento antitrombótico si no se ha interrumpido con antelación el uso de ExelRing.
Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo venoso en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. antes de los 50 años).	Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer se debe derivar a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC.
Otras enfermedades asociadas al TEV.	Cáncer, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia de células falciformes.
Aumento de la edad.	En especial por encima de los 35 años.

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

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

Síntomas de TEV (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar)

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

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

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

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

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

Los síntomas de embolia pulmonar (EP) pueden incluir:

- Aparición repentina de falta de aliento o respiración rápida injustificadas.
- Tos repentina que puede estar asociada a hemoptisis.
- Dolor torácico agudo.
- Aturdimiento intenso o mareo.
- Latidos cardíacos acelerados o irregulares.

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

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

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

Riesgo de tromboembolismo arterial (TEA)

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

Factores de riesgo de TEA

El riesgo de que se produzcan complicaciones tromboembólicas arteriales o un accidente cerebrovascular en usuarias de AHCs aumenta en mujeres con factores de riesgo (ver tabla). ExelRing está contraindicado si una mujer presenta varios factores de riesgo de TEA o uno grave que la ponen en una situación de alto riesgo de trombosis arterial (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 a 30 kg/m ²).	El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC. Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.
Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo arterial en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. menos de 50 años).	Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer debe ser derivada a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC
Migraña.	Un aumento de la frecuencia o la intensidad de las migrañas durante el uso de AHCs (que puede ser prodromico de un acontecimiento cerebrovascular) puede motivar su interrupción inmediata.
Otras enfermedades asociadas a acontecimientos vasculares adversos.	Diabetes mellitus, hiperhomocisteinemia, valvulopatía y fibrilación auricular, dislipoproteinemia y lupus eritematoso sistémico.

Síntomas de TEA

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

Los síntomas de un accidente cerebrovascular pueden incluir:

- Entumecimiento o debilidad repentinos de la cara, brazo o pierna, especialmente en un lado del cuerpo.

- Dificultad repentina para caminar, mareo, pérdida del equilibrio o de la coordinación.
- Confusión repentina, dificultad para hablar o para comprender.
- Dificultad repentina de visión en un ojo o en ambos.
- Cefalea repentina, intensa o prolongada sin causa conocida.
- Pérdida del conocimiento o desmayo, con o sin convulsiones.

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

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

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

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

2. Tumores

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

En un metanálisis realizado sobre 54 estudios epidemiológicos se ha observado que existe un ligero incremento del riesgo relativo ($RR=1,24$) de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que están empleando anticonceptivos orales combinados. Este incremento desaparece gradualmente durante los 10 años posteriores a haber dejado de emplear anticonceptivos orales combinados. El cáncer de mama es raro entre mujeres de menos de 40 años, por lo que el aumento en el número de cánceres de mama diagnosticados entre mujeres usuarias actuales o recientes de anticonceptivos orales combinados es pequeño en relación con el riesgo global de padecer cáncer de mama. Los cánceres de

mama diagnosticados entre usuarias de anticonceptivos orales combinados tienden a ser menos avanzados clínicamente que los cánceres diagnosticados entre las mujeres que no los han empleado nunca. El incremento de riesgo observado puede ser debido a un diagnóstico más precoz de cáncer de mama entre las usuarias de anticonceptivos orales combinados, al efecto biológico de los anticonceptivos orales o a una combinación de ambos factores.

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

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

Alanina Aminotransferasa elevada

Durante los ensayos clínicos en pacientes tratados por infecciones de virus de la hepatitis C (VHC) con medicamentos que contienen ombitasvir /paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina, se produjeron elevaciones significativas de más de 5 veces el límite superior de alanina aminotransferasa, más frecuentes en mujeres que utilizaban medicamentos con etinilestradiol combinado como en los anticonceptivos hormonales combinados (AHC)

Otras patologías

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

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

Los siguientes procesos pueden aparecer o agravarse en el curso del embarazo y durante el empleo de anticonceptivos hormonales, pero la evidencia de que exista

una asociación con su uso no es concluyente: ictericia y/o prurito por colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome urémico hemolítico; corea de Sydenham; herpes gestacional; pérdida de audición por otosclerosis; angioedema (hereditario).

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

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

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

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

En los siguientes casos, puede ocurrir que la mujer no se pueda insertar ExelRing correctamente o que expulse el anillo: prolapso uterino, cistocele y/o proctoceles, 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 ¹
Infecciones e infestaciones	Infección vaginal	Cervicitis, Cistitis, Infección del tracto urinario		
Trastornos del sistema inmunológico				Hipersensibilida d
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Aumento de apetito		
Trastornos psiquiátricos	Depresión, Libido	Labilidad afectiva, Alteración del humor, Cambios del estado de		

	disminuida	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.

3.1.6.2. DOLOTRIN TABLETA 325 mg

Expediente : 19953195
Radicado : 2017068053

Fecha : 16/05/2017
Interesado : Laboratorios Licol S.A.S
Fabricante : Granules India Limited

Composición:

Cada Tableta contiene Acetaminofén Compresión Directa 90% (361,30 mg) equivalentes a 325 mg de acetaminofén / Tableta

Forma Farmacéutica: Tabletas

Indicaciones:

- Analgésico y Antipirético
- Tratamiento del dolor ligero/moderado o fiebre (cefaleas, mialgias dolor de espalda, dolor dental, dismenorrea, molestias asociadas a los resfriados o gripe, y otras).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al Acetaminofén, adminístrese con precaución a pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Precauciones y Advertencias:

Pacientes alcohólicos, con hepatitis viral u otras enfermedades hepáticas tienen mayor riesgo de desarrollar hepatotoxicidad al medicamento, debido a que la conjugación del fármaco puede ser reducida. La depleción de las reservas de glutathione hepático limita la capacidad del hígado para conjugarse el acetaminofén, predisponiendo al paciente a nuevas lesiones hepáticas. Por lo tanto, en los pacientes con enfermedad hepática estable, se recomienda la administración de las dosis mínimas durante un máximo de 5 días.

Los pacientes no deben automedicarse con acetaminofén, si consumen más de tres bebidas alcohólicas al día. Se debe sospechar una toxicidad por este medicamento en pacientes alcohólicos con niveles de aminotransferasa superiores a 1000 U/L, debiéndose entonces monitorizar los niveles del fármaco en sangre.

La administración prolongada debe ser evitada en pacientes con enfermedad renal crónica, debido a que son varios los estudios que han puesto de manifiesto el riesgo que existe a desarrollar necrosis papilar, falla renal, o enfermedad renal terminal. Igualmente puede ser peligroso su uso cuando se administra para tratamiento de fiebre persistente en niños con malnutrición.

Los pacientes con deficiencia de las G6PD (glucosa-6-fosfato deshidrogenasa) tienen un mayor riesgo de producir hemólisis con este medicamento.

Igualmente el acetaminofén debe ser utilizado con precaución en los pacientes con asma, que muestren sensibilidad a los salicilatos, por haberse detectado broncoespasmos moderados y reversibles cuando se administraron dosis de 1.000 y 1.500 mg. Por lo que estas dosis deben evitarse cuando se trata a estos pacientes.

Los síntomas de infección aguda (dolor, fiebre, etc.) pueden ser enmascarados durante un tratamiento con acetaminofén en pacientes inmunosuprimidos. De manera que estos no deben automedicarse durante más de cinco días en el caso de los niños y durante más de diez días en los adultos.

El acetaminofén puede interferir con los sistemas de detección de glucosa reduciendo en 120% los valores promedios de la misma.

Se clasifica el acetaminofén en la categoría B de riesgo en el embarazo, para cualquiera de los tres trimestres. Aunque no existen datos que asocien este fármaco con efectos teratogénicos, tampoco se han realizado estudios controlados que demuestren que dicha asociación no existe. Aunque se han documentado casos aislados de asociación entre el uso del mismo durante el embarazo resultando en infantes con un menor peso y talla al nacer. A pesar de esto la FDA considera el acetaminofén, como el fármaco de elección durante el embarazo, siempre y cuando su utilización sea estrictamente necesaria.

Reacciones Adversas:

El acetaminofén es hepatotóxico aunque en la mayor parte de las ocasiones esta toxicidad es el resultado de una sobredosis o de dosis excesivas administradas crónicamente. La hepatotoxicidad inducida por este fármaco se manifiesta como necrosis hepática, ictericia, hemorragias, y encefalopatía. Después de una sobredosis, las lesiones hepáticas se manifiestan a los 2 o 3 días. En las 2-3 horas después de la sobredosis se observan náuseas/vómitos, disminución o pérdida del apetito, y dolor abdominal con elevación de las enzimas hepáticas e hipoprotrombinemia. Pueden producirse también hemorragias gastrointestinales secundarias a los bajos niveles de protrombina. La recuperación tiene lugar en cinco a diez días.

Los fármacos y agentes que afectan a la función del citocromo P 450 y el alcohol pueden agravar la intoxicación por acetaminofén.

También se ha sugerido que la administración de dosis elevadas en ayunas puede ser potencialmente hepatotóxica. En caso de sobredosis, el tratamiento de elección es la N-acetilcisteína, que actúa como donador de -SH en sustitución del glutatión.

Es poco frecuente que se produzca falla renal sin que primero se establezca la hepatotoxicidad. El riesgo de complicaciones renales es mayor en pacientes alcohólicos, y en pacientes con enfermedad renal subyacente incluyendo nefropatía diabética.

Se ha descrito metahemoglobinemia después de dosis elevadas de acetaminofén que puede ocasionar hemólisis y por tanto anemia hemolítica, con la correspondiente cianosis de las mucosas, uñas y piel. Los niños son más susceptibles que los adultos para desarrollar esta reacción adversa.

Otros efectos hematológicos asociados con el medicamento son la neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, y pancitopenia.

Las reacciones de hipersensibilidad pueden manifestarse por urticaria, eritema, rash, y fiebre.

Interacciones:

Los antiácidos y la comida retrasan y/o disminuyen la absorción oral del medicamento. Las fenotiazinas interfieren con el centro termorregulador, de manera que el uso en combinación con el acetaminofén puede ocasionar hipotermia.

Los agentes que inhiben sistema enzimático CYP2E1 o CYP1A2 pueden, en principio, reducir el riesgo de hepatotoxicidad, al competir con el medicamento, reduciendo la generación de metabolitos tóxicos. Algunos fármacos que inhiben dichas isoenzimas son la cimetidina, la claritromicina, la eritromicina, el ketoconazol, algunas quinolonas como la ciprofloxacina y la levofloxacina, el omeprazol y la paroxetina. Sin embargo se desconoce la significancia clínica de estas posibles interacciones. Por el contrario, los fármacos que inducen las isoenzimas hepáticas puede incrementar el riesgo de una hepatotoxicidad por los metabolitos del fármaco. Algunos agentes inductores hepáticos son los barbitúricos, la isoniácida, la carbamazepina, la fenitoina, la rifampina, y el ritonavir. La combinación de isoniácida y acetaminofén ocasiona graves efectos hepatotóxicos en pacientes, mientras que los estudios en ratas han demostrado que la administración previa de isoniácida agrava la hepatotoxicidad del medicamento.

No se recomienda el uso combinado de acetaminofén y salicilatos, por estar

aumentado el riesgo de una nefropatía analgésica, incluyendo necrosis papilar y enfermedad renal terminal.

El acetaminofén es preferible a la aspirina en los pacientes que necesiten un analgésico estando anticoagulados con warfarina. Sin embargo éste también puede aumentar la respuesta de hipoprotrombinemia de la warfarina, aumentando el INR y el riesgo de hemorragias. Se recomienda por lo tanto, una estrecha vigilancia si se administra acetaminofén en pacientes anticoagulados, en particular cuando se usa en dosis grandes (más de 4 g por día) durante más de diez días.

Las concentraciones plasmáticas de acetaminofén aumentan un 50% después de administración de diflunisal, mientras que las concentraciones de este último no son afectadas.

Los pacientes tratados con prilocaína tienen un mayor riesgo desarrollar metahemoglobinemia.

Dosificación y Grupo Etario:

- Niños mayores de 12 años: 1 tableta cada 6 horas, nunca exceder 6 tabletas al día.
- Adultos y adultos mayores: 1 ó 2 tabletas cada 6 horas, nunca exceder 9 tabletas al día.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta Libre

El interesado solicita a la Sala Especializada de medicamentos y productos biológicos de la comisión revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación Farmacológica de la Nueva Concentración
- Inclusión en Normas Farmacológicas

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos considera que interesado debe ajustar la dosificación a lo conceptuado en el Acta No. 03 de 2014, numeral 3.6.1., y Acta No. 02 de 2015, numeral 3.1.9.7., por cuanto el producto supera la dosis máxima por toma.

3.1.6.3. 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 bebe lactante (< 4 ng/mL). Estas concentraciones no se asocian a efectos medicamentosos en él bebe. 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.

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 o 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 Synklor 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 Synklor 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 Synklor (> 12.5 mg/día). Synklor 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^2), 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 ($IMC > 30 \text{ Kg/m}^2$), hipertensión arterial no controlada, migraña, valvulopatías cardíacas, 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 ($>1/10$): Náuseas
- 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 sequedad 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 étnico: 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.

3.1.6.4. ISENTRESS® 600mg TABLETAS

Expediente : 20128925
Radicado : 2017084042
Fecha : 14/06/2017
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.
Fabricante : MSD International GmbH

Composición:
Cada tableta contiene 600mg de Raltegravir

Forma Farmacéutica: Tabletas

Indicaciones:
Isentress® está indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH-1)

Contraindicaciones:
Isentress® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquier componente de este medicamento

Precauciones y Advertencias:

Reacciones severas en la piel e hipersensibilidad.

Se han reportado reacciones en la piel severas y potencialmente fatales en pacientes que toman Isentress® de forma concomitante con otros medicamentos a los que se asocian estas reacciones. Dentro de estas se incluyen el síndrome de Stevens Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica. Reacciones de hipersensibilidad han sido reportadas y fueron caracterizadas por rash, hallazgos constitucionales y algunas veces, disfunción en órganos, incluyendo falla hepática. Descontinuar Isentress® y otros agentes sospechosos inmediatamente si hay signos o síntomas de reacciones severas en piel o se desarrollan reacciones de hipersensibilidad (incluyendo pero no limitadas a, rash severo o rash acompañado por fiebre, malestar general, fatiga, dolor muscular o de articulaciones, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, hepatitis, eosinofilia, angioedema). El estado clínico incluyendo las aminotransferasas hepáticas debería ser monitoreado y una terapia apropiada debería ser iniciada. La demora en la interrupción del tratamiento de Isentress® u otros agentes sospechosos de estar produciendo rash severo puede resultar en una reacción que atente contra la vida.

Interacciones Farmacológicas:

Antiácidos

La coadministración de Isentress® con antiácidos con aluminio y magnesio resultó en niveles plasmáticos de raltegravir reducidos. La coadministración de Isentress® con antiácidos con aluminio y/o magnesio no está recomendada.

La coadministración de Isentress® 1200mg (2 por 600mg) una vez al día con carbonato de calcio y antiácidos que contienen aluminio/magnesio resultaron en reducción de los niveles plasmáticos de raltegravir por lo que no está recomendada su coadministración.

Atazanavir

La coadministración de Isentress® 1200mg (2 x 600 mg) una vez al día con atazanavir resultó en un incremento en los niveles plasmáticos de raltegravir, por lo que no se recomienda su coadministración.

Tipranavir/ritonavir

La coadministración de Isentress® 1200mg (2 x 600 mg) una vez al día con tipranavir/ritonavir puede resultar en una disminución en los niveles plasmáticos de raltegravir, por lo que no se recomienda su coadministración.

Inductores fuertes de enzimas metabólicas de medicamentos

Se debería tener precaución al administrar simultáneamente Isentress® 400 mg dos veces al día con inductores fuertes de la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1 (por ejemplo, rifampicina) debido a la reducción de las concentraciones plasmáticas de raltegravir.

No se ha estudiado la interacción entre Isentress® 1200mg (2 x 600 mg) una vez al día con fuertes inductores de enzimas metabólicas (por ejemplo, rifampicina).

pero podría resultar en una disminución de los niveles plasmáticos de raltegravir, por lo que la coadministración con Isentress® 1200mg (2 x 600 mg) una vez al día no se recomienda coadministración.

Síndrome de Reconstitución Inmune

Durante la fase inicial del tratamiento, los pacientes que responden a la terapia antirretroviral pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a infecciones oportunistas indoloras o residuales (tales como el complejo Mycobacterium avium, citomegalovirus, neumonía por Pneumocystis jiroveci, y tuberculosis, o la reactivación del virus varicela zoster), las cuales pueden necesitar evaluación y tratamiento adicionales.

Trastornos autoinmunes (tales como la enfermedad de Graves) también se han reportado en el establecimiento de la reconstitución inmune, sin embargo, el tiempo informado de la aparición es más variable y estos eventos pueden ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento.

Reacciones Adversas:

En Adultos

Eventos Adversos En Pacientes Con Previa Exposición a Tratamientos

La evaluación de la seguridad de Isentress® en pacientes con previa exposición a tratamientos se basa en la información de seguridad global obtenida de los estudios clínicos aleatorizados P018 y P019, que informaron el uso de la dosis recomendada de Isentress® de 400 mg dos veces al día en combinación con una terapia de fondo optimizada (OBT, por sus siglas en inglés) en 462 pacientes, en comparación con 237 pacientes que tomaron placebo en combinación con la OBT. Durante el tratamiento en doble ciego, el seguimiento total fue de 1051 pacientes-años en el grupo que recibió Isentress® de 400 mg dos veces al día y de 322 pacientes-años en el grupo que recibió placebo.

En el caso de los pacientes del grupo que recibió Isentress® 400 mg dos veces al día + OBT (es decir, seguimiento de 118.7 semanas) y en el grupo de comparación que recibió placebo + OBT (es decir, seguimiento de 71.0 semanas) que participaron en el análisis combinado correspondiente a los estudios P018 y P019, los eventos clínicos adversos informados con mayor frecuencia (>10% en cualquier grupo) de todas las intensidades e independientes de la causalidad fueron: diarrea en el 26.6% y 24.9%, náuseas en el 13.6% y 16.0%, cefalea en el 12.1% y 13.5%, nasofaringitis en el 14.3% y 8.9%, fatiga en el 12.1% y 5.9%, infección respiratoria del tracto superior en el 15.8% y 10.1%, bronquitis en el 12.1% y 6.8%, pirexia en el 9.7% y 13.9%, vómito en el 8.9% y 11.0% de los pacientes, respectivamente. En este análisis combinado, los índices de discontinuación de la terapia debido a eventos adversos (clínicos y en el laboratorio) fueron del 4.5% en los pacientes que recibieron Isentress® + OBT y del 5.5% en los pacientes que recibieron placebo + OBT.

Eventos Adversos relacionados a Medicamentos

Los eventos adversos clínicos nombrados a continuación fueron considerados por los investigadores como de intensidad moderada a severa y de causalidad relacionada con Isentress® o placebo solo o en combinación con OBT.

En la Tabla 5 se presentan los eventos adversos clínicos relacionados con el medicamento de intensidad moderada a severa que se produjeron en $\geq 2\%$ de los pacientes adultos con previa exposición a tratamientos en cualquier grupo de tratamiento.

Tabla 5: Porcentaje de Pacientes con Eventos Adversos Relacionados con el Medicamento* de Intensidad Moderada a Severa que se Produjeron en $\geq 2\%$ de los pacientes adultos con previa exposición a tratamientos en Cualquier Grupo de Tratamiento**

Clase de Órgano del Sistema, Término Preferido	Estudios Aleatorizados P018 y P019	
	Isentress® de 400 mg dos veces al día + OBT N = 462	Placebo + OBT N = 237
	Promedio Seguimiento (semanas) 118.7 %	Promedio Seguimiento (semanas) 71.0 %
Trastornos Gastrointestinales		
Diarrea	1.5	2.1
Trastornos en el Sistema Nervioso		
Cefalea	2.2	0.4
* Incluye eventos adversos al menos posibles, probables o muy probablemente relacionados con el fármaco		
**N=número total de pacientes por grupo de tratamiento		

Los eventos adversos clínicos relacionados con el medicamento, que se produjeron en menos del 2% de los pacientes sin tratamiento previo (n=462) que recibieron Isentress® + OBT, y tuvieron una intensidad de moderada a severa, figuran a continuación por Clases de Órgano del Sistema.

[Comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Poco comunes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)]

- Trastornos Cardíacos
Poco comunes: extrasístoles ventriculares
- Trastornos en el Oído y Laberinto
Poco comunes: vértigo
- Trastornos Oculares
Poco comunes: problemas visuales

- Trastornos Gastrointestinales
- Comunes: diarrea, náuseas.
- Poco comunes: dolor abdominal, distensión abdominal, dolor abdominal superior, vómito, estreñimiento, malestar abdominal, dispepsia, flatulencia, gastritis, enfermedad de reflujo gastroesofágico, boca seca, eructo.
- Trastornos Generales y Trastornos en el Lugar de la Administración
- Comunes: astenia, fatiga
- Poco comunes: fiebre, escalofríos, edema facial, edema periférico.
- Trastornos Hepatobiliares
- Poco comunes: hepatitis
- Trastornos en el Sistema Inmunológico
- Poco comunes: hipersensibilidad al medicamento
- Infecciones y diseminaciones
- Poco comunes: herpes simple, herpes genital, gastroenteritis
- Investigaciones
- Poco comunes: disminución de peso, aumento de peso
- Trastornos en el Metabolismo y Nutrición
- Poco comunes: diabetes mellitus, dislipidemia, aumento del apetito, disminución del apetito
- Trastornos Musculoesqueléticos y en el Tejido Conectivo
- Poco comunes: artralgia, mialgia, dolor de espalda, dolor musculoesquelético, osteoporosis, poliartritis
- Trastornos en el Sistema Nervioso
- Poco comunes: mareos, neuropatía periférica, parestesia, somnolencia, cefalea tensional, temblor
- Trastornos Psiquiátricos
- Poco comunes: depresión, insomnio, ansiedad
- Trastornos Renales y Urinarios
- Poco comunes: nefritis, nefrolitiasis, nocturia, insuficiencia renal, nefritis tubulointersticial.
- Trastornos en el Sistema Reproductivo y Mamas
- Poco comunes: ginecomastia
- Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos
- Poco comunes: epistaxis
- Trastornos Cutáneos y del Tejido Subcutáneo
- Poco comunes: lipodistrofia adquirida, rash, hiperhidrosis, dermatitis acneiforme, eritema, lipohipertrofia, sudoración nocturna, rash macular, rash maculopapular, rash prurítico, xerodermia, prurigo, lipoatrofia, prurito

Eventos Serios

Los siguientes eventos adversos clínicos serios relacionados con el medicamento se informaron en los estudios clínicos: gastritis, hepatitis, insuficiencia renal, herpes genital, sobredosis accidental.

Eventos Adversos En Pacientes Sin Previa Exposición a Tratamientos

La siguiente evaluación de seguridad de Isentress® en pacientes sin previa exposición a tratamiento se basa en el Protocolo 021 (STARTMRK), un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado activo de pacientes con tratamiento naïve, con Isentress® de 400 mg dos veces al día en combinación con una dosis fija de emtricitabina 200 mg (+) tenofovir 245 mg, (N=281) versus efavirenz (EFV) 600 mg a la hora de acostarse en combinación con emtricitabina (+) tenofovir (N=282). Durante el tratamiento doble ciego, el seguimiento total para los pacientes con Isentress® de 400 mg dos veces al día + emtricitabina (+) tenofovir fue de 1104 pacientes-año y para los pacientes con efavirenz de 600 mg a la hora de acostarse + emtricitabina (+) tenofovir fue de 1036 pacientes-año.

En el grupo que recibió Isentress®, el número (%) de pacientes con eventos adversos clínicos y con eventos adversos relacionados al fármaco fue menos frecuente que en el grupo que recibió efavirenz, basado en los valores P nominales (0.325 y <0.001, respectivamente). En este estudio, las tasas de discontinuación de la terapia debido a eventos adversos (clínicos y del laboratorio) fueron de 5.0% en los pacientes que recibieron Isentress® + emtricitabina (+) tenofovir y de 10.0% en los pacientes que recibieron efavirenz + emtricitabina (+) tenofovir.

En el caso de los pacientes del grupo que recibió Isentress® de 400 mg dos veces al día + emtricitabina (+) tenofovir y del grupo que recibió el comparador, efavirenz 600 mg a la hora de acostarse + emtricitabina (+) tenofovir, los eventos adversos clínicos informados con mayor frecuencia (>10% en cualquier grupo), de todas las intensidades e independiente de la causalidad se muestran en el Tabla 6.

Tabla 6: Porcentaje de Pacientes con el Evento Adverso Informado con Mayor Frecuencia (>10%) de Todas las Intensidades e Independiente de la Causalidad que se Produjeron en los Pacientes sin Previa Exposición a Tratamiento en Cualquier Grupo de Tratamiento

Clase de Órgano del Sistema, Eventos Adversos	Estudio Aleatorizado P021	
	Isentress® 400 mg Dos veces al día + Emtricitabina (+) Tenofovir	Efavirenz 600 mg (a la hora de acostarse) + Emtricitabina (+) Tenofovir

	(n = 281) [†] %	(n = 282) [†] %
Trastornos Gastrointestinales		
Diarrea	25.6	27.0
Náuseas	16.7	14.5
Vómito	8.2	10.6
Trastornos Generales y Trastornos en el lugar de la Administración		
Fatiga	9.3	13.5
Pirexia	15.7	13.8
Infecciones e Infestaciones		
Influenza	11.7	13.5
Nasofaringitis	26.7	22.3
Infección respiratoria del tracto superior	21.4	20.2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Artralgia	8.5	11.7
Dolor de espalda	12.1	9.9
Trastornos del Sistema Nervioso		
Mareos	16.4	38.3
Cefalea	26.0	28.4
Trastornos Psiquiátricos		
Sueños anormales	8.2	13.1
Ansiedad	8.9	11.0
Depresión	10.3	11.7
Insomnio	15.7	14.9
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos		

Tos	16.7	12.1
Trastornos Cutáneos y del Tejido Subcutáneo		
Rash	7.8	13.8
*Las intensidades se definen como: Leve (conciencia de un signo o síntoma, pero fácilmente tolerado); Moderada (incomodidad suficiente para causar interferencia con las actividades usuales); Severa (incapacidad con inhabilidad para trabajar o realizar las actividades usuales). †n=Número total de pacientes por grupo de tratamiento.		

Eventos SNC

En los pacientes sin previa exposición a tratamiento (P021) los eventos adversos del sistema Nervioso Central (SNC), medidos por la proporción de pacientes con 1 o más síntomas SNC (descritos a continuación), fueron reportados significativamente con menos frecuencia en el grupo que recibió Isentress® + emtricitabina (+) tenofovir en comparación con el grupo que recibió efavirenz + emtricitabina (+) tenofovir, $p < 0.001$, < 0.001 y < 0.001 para eventos acumulativos a lo largo de las Semanas 8, 48 y 96, respectivamente. El porcentaje de pacientes con 1 o más síntomas SNC en el grupo que recibió Isentress® fue de 20.3% comparado con 52.1% del grupo que recibió efavirenz para la semana 8, y 26.3% comparado con 58.5% para la semana 48 y 28.8 comparado con 60.6% para la semana 96. Los eventos adversos SNC para este análisis fueron: mareos, insomnio, concentración afectada, somnolencia, depresión, pesadillas, estado de confusión, ideas suicidas, trastorno del sistema nervioso, trastorno psicótico, sueños anormales, intento de suicidio, psicosis aguda, delirio, nivel de conciencia deprimido, alucinación, alucinación auditiva, suicidio y depresión mayor.

Eventos Adversos Relacionados al medicamento

Los eventos adversos clínicos nombrados a continuación fueron considerados por los investigadores como de intensidad moderada a severa y de causalidad relacionada con Isentress® o efavirenz solo o en combinación con emtricitabina (+) tenofovir.

En el Tabla 7 se presentan los eventos adversos clínicos relacionados con el medicamento de intensidad moderada a severa que se produjeron en $\geq 2\%$ de los pacientes adultos sin previa exposición a tratamiento en cualquier grupo de tratamiento.

Tabla 7: Porcentaje de Pacientes con Eventos Adversos Relacionados con el medicamento* de Intensidad Moderada a Severa que se Produjeron en $\geq 2\%$ de

Pacientes Adultos sin Previa Exposición a Tratamiento** en Cualquier Grupo de Tratamiento

Clase de Órgano del Sistema, Término Preferido	Estudio Aleatorizado P021	
	Isentress® 400 mg Dos veces al día + Emtricitabina (+) Tenofovir N = 281 %	Efavirenz 600 mg (a la hora de acostarse) + Emtricitabina (+) Tenofovir N = 282 %
Trastornos Gastrointestinales		
Diarrea	1.1	2.8
Náuseas	2.8	3.5
Trastornos Generales y Trastornos en el lugar de la Administración		
Fatiga	1.8	2.8
Trastornos del Sistema Nervioso		
Mareos	1.8	6.4
Cefalea	3.9	5.0
Trastornos Psiquiátricos		
Insomnio	3.6	3.9
Trastornos Cutáneos y del Tejido Subcutáneo		
Rash	0.0	2.8
Rash Maculopapular	0.0	2.5
* Incluye eventos adversos al menos, posibles, probables, o al parecer muy relacionados con el fármaco **N=Número total de pacientes por grupo de tratamiento		

Los eventos adversos clínicos relacionados con el fármaco que se produjeron en menos del 2% de los pacientes sin previa exposición a tratamiento (n=281) que recibieron Isentress® + emtricitabina (+) tenofovir y tuvieron una intensidad de moderada a severa, figuran a continuación por Clases de Órgano del Sistema.

[Comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Poco comunes ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$)]

- Trastornos en la Sangre y Sistema Linfático
Poco comunes: dolor en los nódulos linfáticos, neutropenia, anemia, linfadenopatía.
Trastornos en el Oído y Laberinto
- Poco comunes: tinnitus, vértigo
- Trastornos Gastrointestinales
Comunes: diarrea, dolor abdominal
Poco comunes: vomito, dolor abdominal superior, dispepsia, duodenitis erosiva, enfermedad del reflujo gastroesofágico, distensión abdominal.
- Trastornos Generales y condiciones en el sitio de Administración
Comunes: fatiga, astenia
Poco comunes: masa submandibular
Trastornos hepatobiliares
Poco comunes: hepatitis alcohólica
- Trastornos en el Sistema Inmunológico
Poco comunes: síndrome de reconstitución inmune
- Infecciones y diseminaciones
Poco comunes: herpes zoster, gastroenteritis, foliculitis, absceso en los nodos linfáticos
- Trastornos en el Metabolismo y Nutrición
Poco comunes: disminución del apetito, hipercolesterolemia, trastorno de grasa corporal
- Trastornos Musculoesqueléticos y en el Tejido Conectivo
Poco comunes: artritis, dolor de cuello
- Trastornos en el Sistema Nervioso
Comunes: mareos
Poco comunes: hipersomnolia, somnolencia, deterioro de la memoria
- Trastornos Psiquiátricos
Comunes: sueños anormales, pesadillas, depresión
Poco comunes: ansiedad, desorden mental, estado de confusión, depresión mayor, intento de suicidio.
- Trastornos Renales y Urinarios
Comunes: nefrolitiasis
- Trastornos en el Sistema Reproductivo y Mamas
Poco comunes: disfunción eréctil

- Trastornos Cutáneos y del Tejido Subcutáneo
Poco comunes: acné, alopecia, lesiones de la piel, lipoatrofia

Los siguientes eventos adversos serios relacionados con el fármaco fueron reportados en el estudio clínico P021, en pacientes sin previa exposición a tratamiento que recibieron Isentress® + emtricitabina (+) tenofovir: anemia, síndrome de reconstitución inmune, desorden mental, intento de suicidio, depresión.

Oncemrk (Protocolo 292, Isentress 1200 mg [2 x 600 mg] una vez al día)

Se evaluó la seguridad de Isentress 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día en un estudio controlado activo doble ciego aleatorizado en 797 pacientes infectados por el VIH-1, comparando 531 pacientes que recibieron Isentress 1200 mg (2 x 600 mg) una vez diariamente con 266 pacientes que recibieron Isentress 400 mg dos veces al día, cada uno en combinación con emtricitabina (+) tenofovir. El seguimiento total de los pacientes con Isentress 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día fue de 515,6 años-paciente y para Isentress 400 mg dos veces al día fue de 257,7 años-paciente.

La proporción de pacientes con experiencias adversas clínicas y de laboratorio relacionadas con fármacos en el grupo que recibió Isentress 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día y el grupo que recibió Isentress 400 mg dos veces al día fueron generalmente similares (24,5%, 1,5% frente a 25,6%, 1,5%, respectivamente).

Las tasas de interrupción del tratamiento debido a las experiencias adversas clínicas y de laboratorio fueron 0,8% y 0,4% en pacientes que recibieron Isentress 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día y 2,3% y 0% en pacientes que recibieron Isentress 400 mg dos veces al día.

Las experiencias adversas clínicas más frecuentes (> 10% en cualquiera de los grupos de tratamiento), de todas las intensidades e independientemente de la causalidad, respectivamente, fueron cefalea (13,4% frente a 10,9%), náuseas (11,3% frente a 9,8%) y diarrea % Frente a 11,3%).

No hubo reacciones adversas clínicas relacionadas con fármacos de intensidad moderada a severa que ocurrieron en $\geq 2\%$ de los pacientes notificados en cualquiera de los grupos de tratamiento.

Las tasas de experiencias adversas clínicas graves fueron similares entre los pacientes que recibieron Isentress 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día y en pacientes que recibieron Isentress 400 mg dos veces al día (5,8% versus 9,4%, respectivamente). Las tasas de experiencias adversas clínicas relacionadas con fármacos graves fueron también similares entre los grupos de tratamiento (0,2% frente a 0,8%, respectivamente).

Se informó de la aparición de cáncer en pacientes con exposición a tratamientos que iniciaron Isentress® o placebo, ambos con OBT, y en pacientes sin previa exposición a tratamiento que iniciaron Isentress® o efavirenz, ambos con emtricitabina (+) tenofovir; varios fueron recurrentes. Los tipos y tasas de tipos específicos de cáncer fueron los esperados en una población altamente inmunodeficiente (muchos tenían recuentos de células CD4+ inferiores a 50 células/mm³ y la mayoría tenía un diagnóstico previo de SIDA). En estos estudios, el riesgo de desarrollar cáncer es similar en el grupo que recibió Isentress® y en el grupo que recibió el comparador.

Se observaron anomalías en los resultados de laboratorio de la creatina quinasa grado 2-4 en pacientes tratados con Isentress® (ver tabla 8). Miopatía y rabdomiólisis han sido reportadas. Se debe usar con precaución en pacientes con mayor riesgo de sufrir miopatía o rabdomiólisis, como pacientes que reciban medicamentos concomitantes conocidos como causantes de estas condiciones.

Se observó rash más comúnmente en pacientes con exposición a tratamientos que recibieron regímenes que contenían Isentress® + darunavir comprado con los pacientes que recibieron Isentress® sin darunavir o darunavir sin Isentress®. Sin embargo, el rash que fue considerado relacionado al medicamento se observó en tasas similares para los tres grupos. Este rash tuvo una severidad de leve a moderado y no limitó la terapia, no se dio ninguna discontinuación del tratamiento debido al rash. Se observó rash menos comúnmente en los pacientes sin exposición previa a tratamiento que recibieron Isentress® comparado con efavirenz, cada uno en combinación con emtricitabina (+) tenofovir.

Pacientes con condiciones coexistentes

Pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis B y/o de la hepatitis C

En estudios fase III, se permitió enrolar pacientes con exposición a tratamientos (N=114/699 o 16%) y sin previa exposición a tratamiento (N=34/563 o 6%) que presentaran coinfección crónica (pero no aguda) activa de hepatitis B y/o hepatitis C, siempre que las pruebas de función hepática basales no excedieran en 5 veces el límite superior normal. En general, el perfil de seguridad de Isentress® en pacientes con coinfección de hepatitis B y/o hepatitis C fue similar al de los pacientes sin coinfección de hepatitis B y/o C, aunque los índices de anomalías en los resultados de laboratorio de AST y ALT fueron un tanto mayores en el subgrupo con coinfección de hepatitis B y/o hepatitis C para ambos grupos de tratamiento.

2 a 18 Años de edad

Isentress® ha sido estudiado en 126 pacientes niños y adolescentes de 2 a 18 años infectados con VIH-1, que han recibido tratamiento antirretroviral, en combinación con otros agentes anti-retrovirales, en el estudio IMPACT P1066. De los 126 pacientes, 96 recibieron la dosis recomendada de Isentress®.

En estos 96 niños y adolescentes, la frecuencia, tipo y gravedad de las reacciones adversas relacionadas con el medicamento hasta la semana 24 fueron comparables con aquellas observadas en adultos.

Un paciente experimentó reacciones adversas clínicas relacionadas con el medicamento de Grado 3, hiperactividad psicomotora, comportamiento anormal e insomnio; un paciente experimentó una reacción adversa grave Grado 2, rash alérgico.

Un paciente experimentó anomalías relacionadas con el medicamento en pruebas de laboratorio, AST de Grado 4, y ALT de Grado 3 las cuales fueron consideradas graves.

4 semanas a menos de 2 años de edad

Isentress también se ha estudiado en 26 niños infectados por VIH-1 y niños de 4 semanas a menos de 2 años de edad, en combinación con otros fármacos antirretrovirales en el estudio IMPACT P1066.

En estos 26 lactantes y niños pequeños, la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas relacionadas con el fármaco hasta la semana 48 fueron comparables a las observadas en adultos.

Un paciente experimentó una erupción alérgica grave relacionada con el medicamento de grado 3 que resultó en la interrupción del tratamiento.

Neonatos expuestos al VIH-1

En 42 neonatos tratados con Isentress durante hasta 6 semanas desde el nacimiento y seguidos durante un total de 24 semanas en el estudio IMPACT P1110 no hubo experiencias clínicas adversas relacionadas con fármacos y tres (Una de neutropenia transitoria de Grado 4 en un sujeto que recibía un régimen que contenía zidovudina para la profilaxis de la transmisión de madre a hijo) y dos elevaciones de bilirrubina (una de cada uno, Grado 1 y Grado 2) consideradas no graves y que no requerían Terapia específica). El perfil de seguridad en recién nacidos fue en general similar al observado en pacientes ancianos tratados con Isentress. No se observaron diferencias clínicamente significativas en el perfil de eventos adversos de los recién nacidos en comparación con los adultos.

Experiencia Posmercado

Los siguientes eventos adversos adicionales han sido reportados en experiencia posmercadeo sin tener en cuenta la causalidad:

- Trastornos en la Sangre y Sistema Linfático
Trombocitopenia
- Trastornos Hepatobiliares
Falla hepática (con y sin hipersensibilidad asociada) en pacientes con enfermedad hepática subyacente y/o medicamentos concomitantes.
- Trastornos Musculoesqueléticos y en el Tejido Conectivo
Rabdomiolisis
- Trastornos en sistema nervioso central
Ataxia cerebelosa
- Trastornos Psiquiátricos
Depresión (particularmente en pacientes con una historia preexistente de enfermedad psiquiátrica), incluidas ideas y comportamientos suicidas
- Trastornos Cutáneos y del Tejido Subcutáneo
Síndrome de Stevens-Johnson, rash con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS por sus siglas en inglés)

Interacciones:

Efecto de Raltegravir sobre la farmacocinética de otros agentes

Raltegravir no inhibe ($IC_{50} > 100 \mu M$) al CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A in vitro. Además, in vitro, raltegravir no indujo al CYP3A4. Un estudio de interacción farmacológica con midazolam confirmó la baja propensión de raltegravir a alterar la farmacocinética de agentes metabolizados por el CYP3A4 in vivo, demostrando una falta de efecto significativo de raltegravir sobre la farmacocinética de midazolam, un sustrato sensible del CYP3A4.

De manera similar, raltegravir no es un inhibidor ($IC_{50} > 50 \mu M$) de las UDP-glucuronosiltransferasas (UGT) probadas (UGT1A1, UGT2B7), y raltegravir no inhibe el transporte mediado por la P-glucoproteína. De acuerdo con esta información, no se espera que Isentress® afecte la farmacocinética de fármacos que son sustratos de estas enzimas o P-glucoproteína (por ejemplo, inhibidores de la proteasa, NNRTIs, metadona, analgésicos opioides, estatinas, antifúngicos azoles, inhibidores de la bomba de protones y agentes contra la disfunción eréctil).

En los estudios de interacción farmacológica realizados con la dosis de 400 mg dos veces al día, raltegravir no tuvo efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética de los siguientes: anticonceptivos hormonales, metadona, maraviroc, tenofovir, midazolam, lamivudina, etravirina, darunavir / ritonavir y boceprevir. En un estudio de interacción con fármacos de dosis múltiples, los valores de ABC de etinilestradiol y norelgestromina fueron 98% y 114% respectivamente, cuando se coadministraron con raltegravir en comparación con

cuando se administraron sin raltegravir. En un estudio de interacción de múltiples dosis de fármacos, el ABC de tenofovir y las concentraciones mínimas de coadministración con raltegravir fueron del 90% y 87% de los valores obtenidos con tenofovir en monoterapia. En otro estudio de interacción con fármacos, el ABC de midazolam por coadministración fue del 92% del valor obtenido con midazolam solo. En un estudio de Fase II, la farmacocinética de lamivudina fue similar en pacientes que recibieron combinaciones con raltegravir versus efavirenz. Los hallazgos de los ensayos clínicos realizados con Isentress 400 mg dos veces al día para evaluar el efecto del raltegravir en fármacos coadministrados y presentados en la Tabla 4 pueden extenderse a raltegravir 1200 mg una vez al día, a menos que se indique lo contrario.

Efectos de otros agentes sobre la farmacocinética de Raltegravir

Raltegravir no es un sustrato de las enzimas del citocromo P450 (CYP)

Según estudios in vivo e in vitro, raltegravir se elimina principalmente por el metabolismo a través de una vía de glucuronidación mediada por UGT1A1.

Inductor de enzimas de metabolización de medicamentos

La coadministración de Isentress® 400mg dos veces al día con medicamentos que son potentes inductores de UGT1A1, tales como rifampicina (un inductor de numerosas enzimas metabolizantes del fármaco), reduce las concentraciones plasmáticas de Isentress®. Se debería tener precaución al administrar simultáneamente Isentress® con rifampicina u otros inductores fuertes de la UGT1A1. No se conoce el impacto de otros potentes inductores de enzimas que metabolizan fármacos como fenitoína y fenobarbital sobre UGT1A1. Otros inductores menos potentes (por ejemplo, efavirenz, nevirapina, rifabutina, glucocorticoides, hierba de St. John, pioglitazona) pueden ser utilizados con la dosis recomendada de Isentress®.

Se desconoce el impacto de fármacos que son fuertes inductores de UGT1A1 como rifampicina en Isentress® 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día, pero es probable que la coadministración disminuya los niveles mínimos de raltegravir basados en la reducción en las concentraciones mínimas observadas con Isentress® 400 mg dos veces al día; Por lo tanto no se recomienda la coadministración con Isentress® 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día. Se desconoce el impacto de otros inductores fuertes de las enzimas metabolizadoras de fármacos, como la fenitoína y el fenobarbital, en la UGT1A1, por lo que no se recomienda la coadministración con Isentress® 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día. En los estudios de interacción farmacológica, efavirenz no tuvo un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de Isentress® 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día, por lo que otros inductores menos potentes (por ejemplo,

efavirenz, nevirapina, rifabutina, glucocorticoides, Pioglitazona) con Isentress® 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día.

Inhibidores de AGT1A1

La coadministración de Isentress® con fármacos que se sabe que son potentes inhibidores de UGT1A1 (por ejemplo, atazanavir) incrementa los niveles plasmáticos de Isentress®. Sin embargo, el grado del aumento es moderado y la terapia combinada con estos inhibidores fue bien tolerada en los estudios clínicos, de tal manera que no se requiere ningún ajuste de la dosis para Isentress® 400mg dos veces al día.

La coadministración de atazanavir con Isentress® 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día aumenta significativamente los niveles plasmáticos de raltegravir, por lo que no se recomienda la administración concomitante de Isentress® 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día.

Antiácidos

La administración simultánea de Isentress® con antiácidos que contienen cationes metálicos bivalentes puede reducir la absorción de raltegravir por quelación, resultando en una disminución de los niveles plasmáticos de raltegravir.

Tomando un antiácido con aluminio y magnesio dentro de 6 horas de la administración de Isentress® se disminuyen significativamente los niveles plasmáticos de raltegravir. Por tanto, la administración concomitante de Isentress® y antiácidos que contienen aluminio y/o magnesio no está recomendada. La administración concomitante de Isentress® con un antiácido de carbonato de calcio redujo los niveles plasmáticos de raltegravir; sin embargo, esta interacción no es considerada clínicamente significativa. Por tanto, cuando Isentress® es administrado simultáneamente con antiácidos que contienen carbonato de calcio, no se recomienda un ajuste en la dosis.

La coadministración de Isentress® 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día con los antiácidos de aluminio / magnesio y carbonato de calcio es probable que resulten en reducciones clínicamente significativas en los niveles plasmáticos de raltegravir. Sobre la base de estos hallazgos, no se recomienda la coadministración de aluminio / magnesio y carbonato de calcio que contenga antiácidos con Isentress® 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día

Agentes que incrementan el pH gástrico

La administración simultánea de Isentress® con medicamentos que se conoce que incrementan el pH gástrico (por ejemplo omeprazol) puede incrementar los niveles plasmáticos de Isentress® basados en la gran solubilidad de Isentress® a un pH alto. En los protocolos 018 y 019 se observaron perfiles de seguridad comparables.

en pacientes que recibieron Isentress® en combinación con inhibidores de la bomba de protones o bloqueadores H2. Basados en estos datos, los inhibidores de la bomba de protones y los bloqueadores H2 pueden ser coadministrados con Isentress® sin ajuste en la dosis.

El análisis farmacocinético de población de Oncemrk (Protocolo 292) demostró que la administración concomitante de Isentress® 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día con inhibidores de la bomba de protones o bloqueadores H2 no produjo cambios estadísticamente significativos en la farmacocinética de raltegravir. Se obtuvieron resultados comparables de eficacia y seguridad en ausencia o presencia de estos agentes de alteración del pH gástrico. Basándose en estos datos, los inhibidores de la bomba de protones y los bloqueadores de H2 pueden ser coadministrados con Isentress 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día.

Consideraciones adicionales

En estudios de interacción farmacológica de Isentress® 400 mg dos veces al día con atazanavir, efavirenz, ritonavir, tenofovir y tipranavir/ritonavir no tuvieron un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de raltegravir. Rifampicina, que es un fuerte inductor de las enzimas metabolizantes del fármaco, provocó una disminución en los niveles mínimos de raltegravir.

No se han realizado estudios para evaluar las interacciones farmacológicas de ritonavir, tipranavir / ritonavir, boceprevir o etravirina con Isentress® 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día. Aunque las magnitudes de cambio en la exposición a raltegravir de Isentress® 400 mg dos veces al día con ritonavir, boceprevir o etravirina fueron pequeñas, el impacto de tipranavir / ritonavir fue mayor (Radio medio geométrico C_{valle} = 0,45, Radio medio geométrico ABC = 0,76). No se recomienda la coadministración de Isentress® 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día y tipranavir / ritonavir.

Estudios previos de Isentress® 400 mg dos veces al día mostraron que la coadministración de tenofovir (un componente de Truvada®) aumentó la exposición al raltegravir. Se identificó que Truvada® aumentó la biodisponibilidad de raltegravir 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día en un 12%, sin embargo su impacto no es clínicamente significativo. Por lo tanto, se permite la coadministración de Truvada® e Isentress® 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día.

En la Tabla 4, a continuación se describen más detalladamente las interacciones farmacológicas.

Fármaco Coadministrado	Dosis/Programa del Fármaco Coadministrado	Dosis/Programa de Raltegravir	Tasa (Intervalo de Confianza del 90%) de los Parámetros Farmacocinéticos de Raltegravir con/sin un Fármaco Coadministrado; Sin Efecto = 1.00			
			n	C _{max}	ABC	C _{min}
Antiácido magnesio hidróxido	Dado con raltegravir			0.56 (0.42, 0.73)	0.51 (0.40, 0.65)	0.37 (0.29, 0.48)
	20 mL dosis única dada 2 horas antes de raltegravir		23	0.49 (0.33, 0.71)	0.49 (0.35, 0.67)	0.44 (0.34, 0.55)
	20 mL dosis única dada 2 horas después de raltegravir		23	0.78 (0.53, 1.13)	0.70 (0.50, 0.96)	0.43 (0.34, 0.55)
	20 mL dosis única dada 6 horas antes de raltegravir		16	0.90 (0.58, 1.40)	0.87 (0.64, 1.18)	0.50 (0.39, 0.65)
	20 mL dosis única dada 6 horas después de raltegravir		16	0.90 (0.58, 1.41)	0.89 (0.64, 1.22)	0.51 (0.40, 0.64)
antiácido de aluminio e hidróxido de magnesio	20 mL dosis única administrada 12 horas después de raltegravir	1200 mg dos veces al día	19	0.86 (0.65, 1.15)	0.86 (0.73, 1.03)	0.42 (0.34, 0.52)

Antiácido carbonato de calcio	3000 mg single dose given with raltegravir	1200 mg single dose	19	0.26 (0.21, 0.32)	0.28 (0.24, 0.32)	0.52 (0.45, 0.61)
	3000 mg single dose given 12 hours after raltegravir			0.98 (0.81, 1.17)	0.90 (0.80, 1.03)	0.43 (0.36, 0.51)
atazanavir	400 mg diarios	100 mg en dosis única	10	1.53 (1.11, 2.12)	1.72 (1.47, 2.02)	1.95 (1.30, 2.92)
atazanavir	400 mg diarios	1200 mg en dosis única	14	1.16 (1.01, 1.33)	1.67 (1.34, 2.10)	1.26 (1.08, 1.46)
atazanavir/ritonavir	300 mg/100 mg diarios	400 mg dos veces al día	10	1.24 (0.87, 1.77)	1.41 (1.12, 1.78)	1.77 (1.39, 2.25)
boceprevir	800 mg tres veces al día	400 mg en dosis única	22	1.11 (0.91, 1.36)	1.04 (0.88, 1.22)	0.75 (0.45, 1.23)
antiácido de carbonato de calcio	3000 mg dosis única	400 mg dos veces al día	24	0.48 (0.36, 0.63)	0.45 (0.35, 0.57)	0.68 (0.53, 0.87)
darunavir/ ritonavir	600 mg/100 mg dos veces al día	400 mg dos veces al día	6	0.67 (0.33, 1.37)	0.71 (0.38, 1.33)	1.38 (0.16, 12.12)
efavirenz	600 mg diarios	400 mg en dosis única	9	0.64 (0.41, 0.98)	0.64 (0.52, 0.80)	0.79 (0.49, 1.28)

efavirenz	600 mg diarios	1200 mg en dosis única	21	0.91 (0.70, 1.17)	0.86 (0.73, 1.01)	0.94 (0.76, 1.17)
etravirina	200 mg dos veces al día	400 mg dos veces al día	19	0.89 (0.68, 1.15)	0.90 (0.68, 1.18)	0.66 (0.34, 1.26)
omeprazol	20 mg diarios	400 mg en dosis única	14 (10 para ABC)	4.15 (2.82, 6.10)	3.12 (2.13, 4.56)	1.46 (1.10, 1.93)
rifampicina	600 mg diarios	400 mg en dosis única	9	0.62 (0.37, 1.04)	0.60 (0.39, 0.91)	0.39 (0.30, 0.51)
rifampicina	600 mg diarios	800 mg dos veces al día	14	1.62* (1.12, 2.33)	1.27* (0.94, 1.71)	0.47* (0.36, 0.61)
ritonavir	100 mg dos veces al día	400 mg en dosis única	10	0.76 (0.55, 1.04)	0.84 (0.70, 1.01)	0.99 (0.70, 1.40)
tenofovir	300 mg diarios	400 mg dos veces al día	9	1.64 (1.16, 2.32)	1.49 (1.15, 1.94)	1.03 (0.73, 1.45)
tipranavir/ ritonavir	500 mg/200 mg dos veces al día	400 mg dos veces al día	15 (14 para C _{min})	0.82 (0.46, 1.46)	0.76 (0.49, 1.19)	0.45 (0.31, 0.66)
*Comparado con la administración única de 400 mg dos veces al día						

Dosificación y Grupo Etario:

Isentress® está indicado en combinación con otros agentes antiretrovirales.

Isentress® puede ser administrado con o sin alimentos.

Isentress® está disponible en las siguientes presentaciones:

Tableta recubierta de 600mg para uso una vez al día

Tabletas por 400 mg dos veces al día

Tabletas masticables en concentraciones de 100 mg (ranurada) y 25 mg para uso dos veces al día

Gránulos en suspensión (sachet de uso único e 100mg) para uso como se describe en las tablas 1 y 2.

Dado que las formulaciones no son bioequivalentes, no sustituya las tabletas de 400mg por tabletas de 600mg para alcanzar la dosis de 1200mg una vez al día ni sustituya las masticables o los gránulos para suspensión para lograr la dosis de 400 o 600mg.

La dosis máxima de las tabletas masticables es 300 mg dos veces al día.

La dosis máxima para suspensión oral es de 100mg dos veces al día.

Para el tratamiento de pacientes con infección por VIH-1, la dosificación de Isentress® es:

Adultos:

Recomendaciones de dosis para Isentress en pacientes adultos	
Población	Dosis recomendada
Pacientes recién diagnosticados o pacientes en estado de supresión virológica inicial con régimen con Isentress 400mg dos veces al día.	* 1200mg (2x600) una vez al día O 400 mg dos veces al día
Pacientes previamente tratados	400 mg dos veces al día

* No sustituya la tableta de 400 mg por la de 600mg para alcanzar 1200mg una vez al día.

Pacientes Pediátricos:

Recomendaciones de dosis para Isentress en pacientes pediátricos	
Población	Dosis recomendada

Con peso de al menos 40Kg para: • Pacientes recién diagnosticados • pacientes en estado de supresión virológica inicial con régimen con Isentress 400mg dos veces al día.	* 1200mg (2x600) una vez al día O 400 mg dos veces al día O 300 mg dos veces al día en tabletas masticables (Tabla 1)
Con peso de al menos 25Kg y con capacidad de tragar la tableta	400 mg dos veces al día O Según el peso la dosis de tableta masticable dos veces al día como se especifica en la tabla 1.
Con al menos 4 semanas de vida y un peso de hasta 25 Kg	Según el peso dos veces al día de suspensión oral o tableta masticable como se especifica en la tabla 2.
Desde el nacimiento hasta la 4 semana de vida (28 días) pesando al menos 2Kg +	Según el peso una vez al día o dos veces al día de suspensión oral como se especifica en la tabla 3.

* No sustituya la tableta de 400 mg por la de 600mg para alcanzar 1200mg una vez al día.

+ Para neonatos a término. No hay datos disponibles en neonatos pretérmino.

Tabla 1: Dosis Recomendada* de Isentress® Tablet Masticables para pacientes pediátricos con un peso corporal de al menos 25 Kg

Peso Corporal (kg)	Dosis	Número de tabletas masticables
25 a < 28	150 mg dos veces al día	1.5 x 100 mg ⁺ dos veces al día
28 a < 40	200 mg dos veces al día	2 x 100 mg dos veces al día
Al menos 40	300 mg dos veces al día	3 x 100 mg dos veces al día

*La recomendación de la dosis según el peso corporal para las tabletas masticables está basada en aproximadamente una dosis de 6mg/kg dos veces al día.

+Las tabletas masticables de 100 mg pueden ser divididas en mitades iguales.

Tabla 2:

Tabla 2: Dosis Recomendada* de Isentress® Gránulos para Suspensión Oral y Tabletas Masticables en pacientes pediátricos de al menos 4 semanas de edad y con un peso corporal de 3 a 25 Kg

Peso Corporal (kg)	Volumen (Dosis) de Suspensión a ser administrada	Número de tabletas masticables
3 a < 4	2.5 mL (25 mg) dos veces al día	
4 a < 6	3 mL (30 mg) dos veces al día	
6 a < 8	4 mL (40 mg) dos veces al día	
8 a < 11	6 mL (60 mg) dos veces al día	
11 a < 14 ⁺	8 mL (80 mg) dos veces al día	3 x 25 mg dos veces al día
14 a < 20 ⁺	10 mL (100 mg) dos veces al día	1 x 100 mg dos veces al día
20 a < 25		1,5 x 100 mg [‡] dos veces al día

*La recomendación de dosis basada en el peso para las Tabletas masticables y la Suspensión oral está basada en aproximadamente 6 mg/ Kg/ dosis dos veces al día.

+Para peso entre 11 y 20 Kg pueden ser usadas ambas presentaciones.

Nota: Las Tabletas masticables están disponibles en una concentración de 25 mg y 100 mg.

‡ Las Tabletas masticables de 100 mg pueden ser divididas en mitades iguales.

Tabla 3. Dosis recomendada de Isentress® Suspensión oral en pacientes neonatos a término (Desde el nacimiento a 4 semanas de edad)

Nota: Si la madre ha tomado Isentress® 2 a 24 horas antes del parto, la primera dosis del neonato se debe dar en las primeras 24 a 48 horas después del nacimiento.

Peso corporal (Kg)	Volumen (dosis) de suspensión oral para ser administrada
Desde nacimiento a semana de edad – Dosificación de una vez al día *	
2 a <3	0.4 ml (4 mg) dos veces al día
3 a <4	0.5 ml (5 mg) dos veces al día
4 a <5	0.7 ml (7 mg) dos veces al día

De la semana 1 a 4 de edad – Dosificación dos veces al día +	
2 a < 3	0.8 ml (8 mg) dos veces al día
3 a <4	1 ml (10 mg) dos veces al día
4 a <5	1.5 ml (15 mg) dos veces al día
*La recomendación de dosis basada en el peso para las está basada en aproximadamente 1.5 mg/ Kg/ dosis dos veces al día. + La recomendación de dosis basada en el peso para las está basada en aproximadamente 3 mg/ Kg/ dosis dos veces al día.	

Cada sachet de uso único con gránulos para suspensión oral 100mg que se recontuirán en una concentración final de 10mg/mL. La suspensión debe administrarse dentro de los 30 primeros minutos después de la mezcla. Para mas detalles de la preparación y administración de la mezcla, vea instrucciones de uso.

Vía de administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita 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
- Información para prescribir e Inserto version 05-2017

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 tableta contiene 600mg de Raltegravir

Forma Farmacéutica: Tabletas

Indicaciones:

Isentress® está indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH-1)

Contraindicaciones:

Isentress® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquier componente de este medicamento

Precauciones y Advertencias:**Reacciones severas en la piel e hipersensibilidad.**

Se han reportado reacciones en la piel severas y potencialmente fatales en pacientes que toman Isentress® de forma concomitante con otros medicamentos a los que se asocian estas reacciones. Dentro de estas se incluyen el síndrome de Stevens Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica. Reacciones de hipersensibilidad han sido reportadas y fueron caracterizadas por rash, hallazgos constitucionales y algunas veces, disfunción en órganos, incluyendo falla hepática. Descontinuar Isentress® y otros agentes sospechosos inmediatamente si hay signos o síntomas de reacciones severas en piel o se desarrollan reacciones de hipersensibilidad (incluyendo pero no limitadas a, rash severo o rash acompañado por fiebre, malestar general, fatiga, dolor muscular o de articulaciones, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, hepatitis, eosinofilia, angioedema). El estado clínico incluyendo las aminotransferasas hepáticas debería ser monitoreado y una terapia apropiada debería ser iniciada. La demora en la interrupción del tratamiento de Isentress® u otros agentes sospechosos de estar produciendo rash severo puede resultar en una reacción que atente contra la vida.

Interacciones Farmacológicas:**Antiácidos**

La coadministración de Isentress® con antiácidos con aluminio y magnesio resultó en niveles plasmáticos de raltegravir reducidos. La coadministración de Isentress® con antiácidos con aluminio y/o magnesio no está recomendada.

La coadministración de Isentress® 1200mg (2 por 600mg) una vez al día con carbonato de calcio y antiácidos que contienen aluminio/magnesio resultaron en reducción de los niveles plasmáticos de raltegravir por lo que no está recomendada su coadministración.

Atazanavir

La coadministración de Isentress® 1200mg (2 x 600 mg) una vez al día con atazanavir resultó en un incremento en los niveles plasmáticos de raltegravir, por lo que no se recomienda su coadministración.

Tipranavir/ritonavir

La coadministración de Isentress® 1200mg (2 x 600 mg) una vez al día con tipranavir/ritonavir puede resultar en una disminución en los niveles

plasmáticos de raltegravir, por lo que no se recomienda su coadministración.

Inductores fuertes de enzimas metabólicas de medicamentos

Se debería tener precaución al administrar simultáneamente Isentress® 400 mg dos veces al día con inductores fuertes de la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1 (por ejemplo, rifampicina) debido a la reducción de las concentraciones plasmáticas de raltegravir.

No se ha estudiado la interacción entre Isentress® 1200mg (2 x 600 mg) una vez al día con fuertes inductores de enzimas metabólicas (por ejemplo, rifampicina) pero podría resultar en una disminución de los niveles plasmáticos de raltegravir, por lo que la coadministración con Isentress® 1200mg (2 x 600 mg) una vez al día no se recomienda coadministración.

Síndrome de Reconstitución Inmune

Durante la fase inicial del tratamiento, los pacientes que responden a la terapia antirretroviral pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a infecciones oportunistas indoloras o residuales (tales como el complejo Mycobacterium avium, citomegalovirus, neumonía por Pneumocystis jiroveci, y tuberculosis, o la reactivación del virus varicela zoster), las cuales pueden necesitar evaluación y tratamiento adicionales.

Trastornos autoinmunes (tales como la enfermedad de Graves) también se han reportado en el establecimiento de la reconstitución inmune, sin embargo, el tiempo informado de la aparición es más variable y estos eventos pueden ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento.

Depresión: Se ha notificado depresión, incluyendo ideas y conductas suicidas, especialmente en pacientes con antecedentes preexistentes de depresión o enfermedad mental. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes preexistentes de depresión o enfermedad mental.

Insuficiencia hepática: No se ha establecido la seguridad y eficacia de raltegravir en pacientes con trastornos hepáticos graves subyacentes. Por consiguiente, raltegravir se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Los pacientes con disfunción hepática preexistente, incluida la hepatitis crónica, tienen una mayor frecuencia de anomalías de la función hepática durante el tratamiento antirretroviral de combinación y se deben controlar de acuerdo con la práctica convencional. Si existe evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en dichos pacientes, se debe considerar la interrupción o la suspensión del tratamiento.

Los pacientes con hepatitis B o C crónica y tratados con tratamiento antirretroviral de combinación presentan un mayor riesgo de reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales.

Osteonecrosis: Aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluido el uso de corticosteroides, el consumo de alcohol, la inmunosupresión grave, el aumento del índice de masa corporal), se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección por el VIH avanzada y/o exposición a largo plazo al tratamiento antirretroviral de combinación. Se debe advertir a los pacientes que acudan al médico si desarrollan molestias y dolor articular, rigidez articular o dificultad de movimiento.

Síndrome de reconstitución inmune: En los pacientes infectados por el VIH con inmunodeficiencia grave en el momento de la instauración del tratamiento antirretroviral de combinación (TARC) se puede producir una reacción inflamatoria a patógenos oportunistas asintomáticos o residuales, la cual puede causar trastornos clínicos graves o agravar los síntomas. Habitualmente, dichas reacciones se observan en las primeras semanas o meses después del inicio del TARC. Algunos ejemplos relevantes son retinitis por citomegalovirus, infecciones por micobacterias generalizadas y/o focales y neumonía causada por *Pneumocystis jirovecii* (antes conocido como *Pneumocystis carinii*). Se deben evaluar todos los síntomas inflamatorios y se debe instaurar un tratamiento cuando sea necesario.

También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

Miopatía y rabdomiólisis

Se han notificado casos de miopatía y rabdomiólisis. Utilizar con precaución en pacientes que hayan tenido en el pasado miopatía o rabdomiólisis o que tengan cualquier factor desencadenante, incluyendo otros medicamentos asociados a estas enfermedades.

Erupción cutánea: La aparición de erupción cutánea se produjo con más frecuencia en pacientes tratados previamente con regímenes que contenían raltegravir y darunavir en comparación con los pacientes que recibían raltegravir sin darunavir o darunavir sin raltegravir.

Lactosa: Los comprimidos recubiertos con película de ISENTRESS contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento

Reacciones Adversas:

En Adultos

Eventos Adversos En Pacientes Con Previa Exposición a Tratamientos

La evaluación de la seguridad de Isentress® en pacientes con previa exposición a tratamientos se basa en la información de seguridad global obtenida de los estudios clínicos aleatorizados P018 y P019, que informaron el uso de la dosis recomendada de Isentress® de 400 mg dos veces al día en combinación con una terapia de fondo optimizada (OBT, por sus siglas en inglés) en 462 pacientes, en comparación con 237 pacientes que tomaron placebo en combinación con la OBT. Durante el tratamiento en doble ciego, el seguimiento total fue de 1051 pacientes-años en el grupo que recibió Isentress® de 400 mg dos veces al día y de 322 pacientes-años en el grupo que recibió placebo.

En el caso de los pacientes del grupo que recibió Isentress® 400 mg dos veces al día + OBT (es decir, seguimiento de 118.7 semanas) y en el grupo de comparación que recibió placebo + OBT (es decir, seguimiento de 71.0 semanas) que participaron en el análisis combinado correspondiente a los estudios P018 y P019, los eventos clínicos adversos informados con mayor frecuencia (>10% en cualquier grupo) de todas las intensidades e independientes de la causalidad fueron: diarrea en el 26.6% y 24.9%, náuseas en el 13.6% y 16.0%, cefalea en el 12.1% y 13.5%, nasofaringitis en el 14.3% y 8.9%, fatiga en el 12.1% y 5.9%, infección respiratoria del tracto superior en el 15.8% y 10.1%, bronquitis en el 12.1% y 6.8%, pirexia en el 9.7% y 13.9%, vómito en el 8.9% y 11.0% de los pacientes, respectivamente. En este análisis combinado, los índices de discontinuación de la terapia debido a eventos adversos (clínicos y en el laboratorio) fueron del 4.5% en los pacientes que recibieron Isentress® + OBT y del 5.5% en los pacientes que recibieron placebo + OBT.

Eventos Adversos relacionados a Medicamentos

Los eventos adversos clínicos nombrados a continuación fueron considerados por los investigadores como de intensidad moderada a severa y de causalidad relacionada con Isentress® o placebo solo o en combinación con OBT.

En la Tabla 5 se presentan los eventos adversos clínicos relacionados con el medicamento de intensidad moderada a severa que se produjeron en $\geq 2\%$ de los pacientes adultos con previa exposición a tratamientos en cualquier grupo de tratamiento.

Tabla 5: Porcentaje de Pacientes con Eventos Adversos Relacionados con el Medicamento* de Intensidad Moderada a Severa que se Produjeron en $\geq 2\%$ de los pacientes adultos con previa exposición a tratamientos en Cualquier Grupo de Tratamiento**

Clase de Órgano del Sistema, Término Preferido	Estudios Aleatorizados P018 y P019	
	Isentress® de 400 mg dos veces al día + OBT N = 462	Placebo + OBT N = 237
	Promedio Seguimiento (semanas) 118.7 %	Promedio Seguimiento (semanas) 71.0 %
Trastornos Gastrointestinales		
Diarrea	1.5	2.1
Trastornos en el Sistema Nervioso		
Cefalea	2.2	0.4
* Incluye eventos adversos al menos posibles, probables o muy probablemente relacionados con el fármaco		
**N=número total de pacientes por grupo de tratamiento		

Los eventos adversos clínicos relacionados con el medicamento, que se produjeron en menos del 2% de los pacientes sin tratamiento previo (n=462) que recibieron Isentress® + OBT, y tuvieron una intensidad de moderada a severa, figuran a continuación por Clases de Órgano del Sistema.

[Comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Poco comunes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)]

- **Trastornos Cardiacos**
Poco comunes: extrasístoles ventriculares
- **Trastornos en el Oído y Laberinto**
Poco comunes: vértigo
- **Trastornos Oculares**
Poco comunes: problemas visuales

- **Trastornos Gastrointestinales**
- **Comunes:** diarrea, náuseas.
- **Poco comunes:** dolor abdominal, distensión abdominal, dolor abdominal superior, vómito, estreñimiento, malestar abdominal, dispepsia, flatulencia, gastritis, enfermedad de reflujo gastroesofágico, boca seca, eructo.
- **Trastornos Generales y Trastornos en el Lugar de la Administración**
- **Comunes:** astenia, fatiga
- **Poco comunes:** fiebre, escalofríos, edema facial, edema periférico.
- **Trastornos Hepatobiliares**
- **Poco comunes:** hepatitis
- **Trastornos en el Sistema Inmunológico**
- **Poco comunes:** hipersensibilidad al medicamento
- **Infecciones y diseminaciones**
- **Poco comunes:** herpes simple, herpes genital, gastroenteritis
- **Investigaciones**
- **Poco comunes:** disminución de peso, aumento de peso
- **Trastornos en el Metabolismo y Nutrición**

Poco comunes: diabetes mellitus, dislipidemia, aumento del apetito, disminución del apetito

- **Trastornos Musculoesqueléticos y en el Tejido Conectivo**
- **Poco comunes:** artralgia, mialgia, dolor de espalda, dolor musculoesquelético, osteoporosis, poliartritis
- **Trastornos en el Sistema Nervioso**
- **Poco comunes:** mareos, neuropatía periférica, parestesia, somnolencia, cefalea tensional, temblor
- **Trastornos Psiquiátricos**
- **Poco comunes:** depresión, insomnio, ansiedad
- **Trastornos Renales y Urinarios**
- **Poco comunes:** nefritis, nefrolitiasis, nocturia, insuficiencia renal, nefritis tubulointersticial.
- **Trastornos en el Sistema Reproductivo y Mamas**
- **Poco comunes:** ginecomastia
- **Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos**
- **Poco comunes:** epistaxis
- **Trastornos Cutáneos y del Tejido Subcutáneo**
- **Poco comunes:** lipodistrofia adquirida, rash, hiperhidrosis, dermatitis acneiforme, eritema, lipohipertrofia, sudoración nocturna, rash macular, rash maculopapular, rash prurítico, xerodermia, prurigo, lipoatrofia, prurito

Eventos Serios

Los siguientes eventos adversos clínicos serios relacionados con el medicamento se informaron en los estudios clínicos: gastritis, hepatitis, insuficiencia renal, herpes genital, sobredosis accidental.

Eventos Adversos En Pacientes Sin Previa Exposición a Tratamientos

La siguiente evaluación de seguridad de Isentress® en pacientes sin previa exposición a tratamiento se basa en el Protocolo 021 (STARTMRK), un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado activo de pacientes con tratamiento naïve, con Isentress® de 400 mg dos veces al día en combinación con una dosis fija de emtricitabina 200 mg (+) tenofovir 245 mg, (N=281) versus efavirenz (EFV) 600 mg a la hora de acostarse en combinación con emtricitabina (+) tenofovir (N=282). Durante el tratamiento doble ciego, el seguimiento total para los pacientes con Isentress® de 400 mg dos veces al día + emtricitabina (+) tenofovir fue de 1104 pacientes-año y para los pacientes con efavirenz de 600 mg a la hora de acostarse + emtricitabina (+) tenofovir fue de 1036 pacientes-año.

En el grupo que recibió Isentress®, el número (%) de pacientes con eventos adversos clínicos y con eventos adversos relacionados al fármaco fue menos frecuente que en el grupo que recibió efavirenz, basado en los valores P nominales (0.325 y <0.001, respectivamente). En este estudio, las tasas de discontinuación de la terapia debido a eventos adversos (clínicos y del laboratorio) fueron de 5.0% en los pacientes que recibieron Isentress® + emtricitabina (+) tenofovir y de 10.0% en los pacientes que recibieron efavirenz + emtricitabina (+) tenofovir.

En el caso de los pacientes del grupo que recibió Isentress® de 400 mg dos veces al día + emtricitabina (+) tenofovir y del grupo que recibió el comparador, efavirenz 600 mg a la hora de acostarse + emtricitabina (+) tenofovir, los eventos adversos clínicos informados con mayor frecuencia (>10% en cualquier grupo), de todas las intensidades e independiente de la causalidad se muestran en el Tabla 6.

Tabla 6: Porcentaje de Pacientes con el Evento Adverso Informado con Mayor Frecuencia (>10%) de Todas las Intensidades e Independiente de la Causalidad que se Produjeron en los Pacientes sin Previa Exposición a Tratamiento en Cualquier Grupo de Tratamiento

Clase de Órgano del Sistema, Eventos Adversos	Estudio Aleatorizado P021	
	Isentress® 400 mg Dos veces al día + Emtricitabina (+) Tenofovir	Efavirenz 600 mg (a la hora de acostarse) + Emtricitabina (+) Tenofovir

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Bogotá

Principal: Cra 10 N° 64 - 28

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(1) 2948700

www.invima.gov.co



	(n = 281) [†] %	(n = 282) [†] %
Trastornos Gastrointestinales		
Diarrea	25.6	27.0
Náuseas	16.7	14.5
Vómito	8.2	10.6
Trastornos Generales y Trastornos en el lugar de la Administración		
Fatiga	9.3	13.5
Pirexia	15.7	13.8
Infecciones e Infestaciones		
Influenza	11.7	13.5
Nasofaringitis	26.7	22.3
Infección respiratoria del tracto superior	21.4	20.2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Artralgia	8.5	11.7
Dolor de espalda	12.1	9.9
Trastornos del Sistema Nervioso		
Mareos	16.4	38.3
Cefalea	26.0	28.4
Trastornos Psiquiátricos		
Sueños anormales	8.2	13.1
Ansiedad	8.9	11.0
Depresión	10.3	11.7
Insomnio	15.7	14.9
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos		

Tos	16.7	12.1
Trastornos Cutáneos y del Tejido Subcutáneo		
Rash	7.8	13.8
*Las intensidades se definen como: Leve (conciencia de un signo o síntoma, pero fácilmente tolerado); Moderada (incomodidad suficiente para causar interferencia con las actividades usuales); Severa (incapacidad con inhabilidad para trabajar o realizar las actividades usuales). [†]n=Número total de pacientes por grupo de tratamiento.		

Eventos SNC

En los pacientes sin previa exposición a tratamiento (P021) los eventos adversos del sistema Nervioso Central (SNC), medidos por la proporción de pacientes con 1 o más síntomas SNC (descritos a continuación), fueron reportados significativamente con menos frecuencia en el grupo que recibió Isentress® + emtricitabina (+) tenofovir en comparación con el grupo que recibió efavirenz + emtricitabina (+) tenofovir, $p < 0.001$, < 0.001 y < 0.001 para eventos acumulativos a lo largo de las Semanas 8, 48 y 96, respectivamente. El porcentaje de pacientes con 1 o más síntomas SNC en el grupo que recibió Isentress® fue de 20.3% comparado con 52.1% del grupo que recibió efavirenz para la semana 8, y 26.3% comparado con 58.5% para la semana 48 y 28.8 comparado con 60.6% para la semana 96. Los eventos adversos SNC para este análisis fueron: mareos, insomnio, concentración afectada, somnolencia, depresión, pesadillas, estado de confusión, ideas suicidas, trastorno del sistema nervioso, trastorno psicótico, sueños anormales, intento de suicidio, psicosis aguda, delirio, nivel de conciencia deprimido, alucinación, alucinación auditiva, suicidio y depresión mayor.

Eventos Adversos Relacionados al medicamento

Los eventos adversos clínicos nombrados a continuación fueron considerados por los investigadores como de intensidad moderada a severa y de causalidad relacionada con Isentress® o efavirenz solo o en combinación con emtricitabina (+) tenofovir.

En el Tabla 7 se presentan los eventos adversos clínicos relacionados con el medicamento de intensidad moderada a severa que se produjeron en $\geq 2\%$ de los pacientes adultos sin previa exposición a tratamiento en cualquier grupo de tratamiento.

Tabla 7: Porcentaje de Pacientes con Eventos Adversos Relacionados con el medicamento* de Intensidad Moderada a Severa que se Produjeron en $\geq 2\%$

de Pacientes Adultos sin Previa Exposición a Tratamiento en Cualquier Grupo de Tratamiento**

Clase de Órgano del Sistema, Término Preferido	Estudio Aleatorizado P021	
	Isentress® 400 mg Dos veces al día + Emtricitabina (+) Tenofovir N = 281 %	Efavirenz 600 mg (a la hora de acostarse) + Emtricitabina (+) Tenofovir N = 282 %
Trastornos Gastrointestinales		
Diarrea	1.1	2.8
Náuseas	2.8	3.5
Trastornos Generales y Trastornos en el lugar de la Administración		
Fatiga	1.8	2.8
Trastornos del Sistema Nervioso		
Mareos	1.8	6.4
Cefalea	3.9	5.0
Trastornos Psiquiátricos		
Insomnio	3.6	3.9
Trastornos Cutáneos y del Tejido Subcutáneo		
Rash	0.0	2.8
Rash Maculopapular	0.0	2.5
* Incluye eventos adversos al menos, posibles, probables, o al parecer muy relacionados con el fármaco **N=Número total de pacientes por grupo de tratamiento		

Los eventos adversos clínicos relacionados con el fármaco que se produjeron en menos del 2% de los pacientes sin previa exposición a tratamiento (n=281) que recibieron Isentress® + emtricitabina (+) tenofovir y

tuvieron una intensidad de moderada a severa, figuran a continuación por Clases de Órgano del Sistema.

[Comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Poco comunes ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$)]

- **Trastornos en la Sangre y Sistema Linfático**
Poco comunes: dolor en los nódulos linfáticos, neutropenia, anemia, linfadenopatía.
- **Trastornos en el Oído y Laberinto**
Poco comunes: tinnitus, vértigo
- **Trastornos Gastrointestinales**
Comunes: diarrea, dolor abdominal
Poco comunes: vomito, dolor abdominal superior, dispepsia, duodenitis erosiva, enfermedad del reflujo gastroesofágico, distensión abdominal.
- **Trastornos Generales y condiciones en el sitio de Administración**
Comunes: fatiga, astenia
Poco comunes: masa submandibular
Trastornos hepatobiliares
Poco comunes: hepatitis alcohólica
- **Trastornos en el Sistema Inmunológico**
Poco comunes: síndrome de reconstitución inmune
- **Infecciones y diseminaciones**
Poco comunes: herpes zoster, gastroenteritis, foliculitis, absceso en los nodos linfáticos
- **Trastornos en el Metabolismo y Nutrición**
Poco comunes: disminución del apetito, hipercolesterolemia, trastorno de grasa corporal
- **Trastornos Musculoesqueléticos y en el Tejido Conectivo**
Poco comunes: artritis, dolor de cuello
- **Trastornos en el Sistema Nervioso**
Comunes: mareos
Poco comunes: hipersomnolia, somnolencia, deterioro de la memoria
- **Trastornos Psiquiátricos**
Comunes: sueños anormales, pesadillas, depresión
Poco comunes: ansiedad, desorden mental, estado de confusión, depresión mayor, intento de suicidio.
- **Trastornos Renales y Urinarios**
Comunes: nefrolitiasis
- **Trastornos en el Sistema Reproductivo y Mamas**
Poco comunes: disfunción eréctil
- **Trastornos Cutáneos y del Tejido Subcutáneo**
Poco comunes: acné, alopecia, lesiones de la piel, lipoatrofia

Los siguientes eventos adversos serios relacionados con el fármaco fueron reportados en el estudio clínico P021, en pacientes sin previa exposición a tratamiento que recibieron Isentress® + emtricitabina (+) tenofovir: anemia, síndrome de reconstitución inmune, desorden mental, intento de suicidio, depresión.

Oncemrk (Protocolo 292, Isentress 1200 mg [2 x 600 mg] una vez al día)
Se evaluó la seguridad de Isentress 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día en un estudio controlado activo doble ciego aleatorizado en 797 pacientes infectados por el VIH-1, comparando 531 pacientes que recibieron Isentress 1200 mg (2 x 600 mg) una vez diariamente con 266 pacientes que recibieron Isentress 400 mg dos veces al día, cada uno en combinación con emtricitabina (+) tenofovir. El seguimiento total de los pacientes con Isentress 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día fue de 515,6 años-paciente y para Isentress 400 mg dos veces al día fue de 257,7 años-paciente.

La proporción de pacientes con experiencias adversas clínicas y de laboratorio relacionadas con fármacos en el grupo que recibió Isentress 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día y el grupo que recibió Isentress 400 mg dos veces al día fueron generalmente similares (24,5%, 1,5% frente a 25,6% , 1,5%, respectivamente).

Las tasas de interrupción del tratamiento debido a las experiencias adversas clínicas y de laboratorio fueron 0,8% y 0,4% en pacientes que recibieron Isentress 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día y 2,3% y 0% en pacientes que recibieron Isentress 400 mg dos veces al día.

Las experiencias adversas clínicas más frecuentes (> 10% en cualquiera de los grupos de tratamiento), de todas las intensidades e independientemente de la causalidad, respectivamente, fueron cefalea (13,4% frente a 10,9%), náuseas (11,3% frente a 9,8%) y diarrea % Frente a 11,3%).

No hubo reacciones adversas clínicas relacionadas con fármacos de intensidad moderada a severa que ocurrieron en $\geq 2\%$ de los pacientes notificados en cualquiera de los grupos de tratamiento.

Las tasas de experiencias adversas clínicas graves fueron similares entre los pacientes que recibieron Isentress 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día y en pacientes que recibieron Isentress 400 mg dos veces al día (5,8% versus 9,4%, respectivamente). Las tasas de experiencias adversas clínicas relacionadas con fármacos graves fueron también similares entre los grupos de tratamiento (0,2% frente a 0,8%, respectivamente).

Eventos Adversos Seleccionados - Adultos

Se informó de la aparición de cáncer en pacientes con exposición a tratamientos que iniciaron Isentress® o placebo, ambos con OBT, y en pacientes sin previa exposición a tratamiento que iniciaron Isentress® o efavirenz, ambos con emtricitabina (+) tenofovir; varios fueron recurrentes. Los tipos y tasas de tipos específicos de cáncer fueron los esperados en una población altamente inmunodeficiente (muchos tenían recuentos de células CD4+ inferiores a 50 células/mm³ y la mayoría tenía un diagnóstico previo de SIDA). En estos estudios, el riesgo de desarrollar cáncer es similar en el grupo que recibió Isentress® y en el grupo que recibió el comparador.

Se observaron anomalías en los resultados de laboratorio de la creatina quinasa grado 2-4 en pacientes tratados con Isentress® (ver tabla 8). Miopatía y rabdomiólisis han sido reportadas. Se debe usar con precaución en pacientes con mayor riesgo de sufrir miopatía o rabdomiólisis, como pacientes que reciban medicamentos concomitantes conocidos como causantes de estas condiciones.

Se observó rash más comúnmente en pacientes con exposición a tratamientos que recibieron regímenes que contenían Isentress® + darunavir comparado con los pacientes que recibieron Isentress® sin darunavir o darunavir sin Isentress®. Sin embargo, el rash que fue considerado relacionado al medicamento se observó en tasas similares para los tres grupos. Este rash tuvo una severidad de leve a moderado y no limitó la terapia, no se dio ninguna discontinuación del tratamiento debido al rash. Se observó rash menos comúnmente en los pacientes sin exposición previa a tratamiento que recibieron Isentress® comparado con efavirenz, cada uno en combinación con emtricitabina (+) tenofovir.

Pacientes con condiciones coexistentes

Pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis B y/o de la hepatitis C

En estudios fase III, se permitió enrolar pacientes con exposición a tratamientos (N=114/699 o 16%) y sin previa exposición a tratamiento (N=34/563 o 6%) que presentaran coinfección crónica (pero no aguda) activa de hepatitis B y/o hepatitis C, siempre que las pruebas de función hepática basales no excedieran en 5 veces el límite superior normal. En general, el perfil de seguridad de Isentress® en pacientes con coinfección de hepatitis B y/o hepatitis C fue similar al de los pacientes sin coinfección de hepatitis B y/o C, aunque los índices de anomalías en los resultados de laboratorio de AST y ALT fueron un tanto mayores en el subgrupo con coinfección de hepatitis B y/o hepatitis C para ambos grupos de tratamiento.

Experiencias Adversas Pediátricas

2 a 18 Años de edad

Isentress® ha sido estudiado en 126 pacientes niños y adolescentes de 2 a 18 años infectados con VIH-1, que han recibido tratamiento antirretroviral, en combinación con otros agentes anti-retrovirales, en el estudio IMPACT P1066. De los 126 pacientes, 96 recibieron la dosis recomendada de Isentress®.

En estos 96 niños y adolescentes, la frecuencia, tipo y gravedad de las reacciones adversas relacionadas con el medicamento hasta la semana 24 fueron comparables con aquellas observadas en adultos.

Un paciente experimentó reacciones adversas clínicas relacionadas con el medicamento de Grado 3, hiperactividad psicomotora, comportamiento anormal e insomnio; un paciente experimentó una reacción adversa grave Grado 2, rash alérgico.

Un paciente experimentó anomalías relacionadas con el medicamento en pruebas de laboratorio, AST de Grado 4, y ALT de Grado 3 las cuales fueron consideradas graves.

4 semanas a menos de 2 años de edad

Isentress también se ha estudiado en 26 niños infectados por VIH-1 y niños de 4 semanas a menos de 2 años de edad, en combinación con otros fármacos antirretrovirales en el estudio IMPAACT P1066.

En estos 26 lactantes y niños pequeños, la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas relacionadas con el fármaco hasta la semana 48 fueron comparables a las observadas en adultos.

Un paciente experimentó una erupción alérgica grave relacionada con el medicamento de grado 3 que resultó en la interrupción del tratamiento.

Neonatos expuestos al VIH-1

En 42 neonatos tratados con Isentress durante hasta 6 semanas desde el nacimiento y seguidos durante un total de 24 semanas en el estudio IMPAACT P1110 no hubo experiencias clínicas adversas relacionadas con fármacos y tres (Una de neutropenia transitoria de Grado 4 en un sujeto que recibía un régimen que contenía zidovudina para la profilaxis de la transmisión de madre a hijo) y dos elevaciones de bilirrubina (una de cada uno, Grado 1 y Grado 2) consideradas no graves y que no requerían Terapia específica). El perfil de seguridad en recién nacidos fue en general similar al observado en pacientes ancianos tratados con Isentress. No se observaron

diferencias clínicamente significativas en el perfil de eventos adversos de los recién nacidos en comparación con los adultos.

Experiencia Posmercadeo

Los siguientes eventos adversos adicionales han sido reportados en experiencia posmercadeo sin tener en cuenta la causalidad:

- Trastornos en la Sangre y Sistema Linfático
Trombocitopenia
- Trastornos Hepatobiliares
Falla hepática (con y sin hipersensibilidad asociada) en pacientes con enfermedad hepática subyacente y/o medicamentos concomitantes.
- Trastornos Musculoesqueléticos y en el Tejido Conectivo
Rabdomiolisis
- Trastornos en sistema nervioso central
Ataxia cerebelosa
- Trastornos Psiquiátricos
Depresión (particularmente en pacientes con una historia preexistente de enfermedad psiquiátrica), incluidas ideas y comportamientos suicidas
- Trastornos Cutáneos y del Tejido Subcutáneo
Síndrome de Stevens-Johnson, rash con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS por sus siglas en inglés)

Interacciones:

Efecto de Raltegravir sobre la farmacocinética de otros agentes

Raltegravir no inhibe ($IC_{50} > 100 \mu M$) al CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A in vitro. Además, in vitro, raltegravir no indujo al CYP3A4. Un estudio de interacción farmacológica con midazolam confirmó la baja propensión de raltegravir a alterar la farmacocinética de agentes metabolizados por el CYP3A4 in vivo, demostrando una falta de efecto significativo de raltegravir sobre la farmacocinética de midazolam, un sustrato sensible del CYP3A4.

De manera similar, raltegravir no es un inhibidor ($IC_{50} > 50 \mu M$) de las UDP-glucuronosiltransferasas (UGT) probadas (UGT1A1, UGT2B7), y raltegravir no inhibe el transporte mediado por la P-glucoproteína. De acuerdo con esta información, no se espera que Isentress® afecte la farmacocinética de fármacos que son sustratos de estas enzimas o P-glucoproteína (por ejemplo, inhibidores de la proteasa, NNRTIs, metadona, analgésicos opioides, estatinas, antifúngicos azoles, inhibidores de la bomba de protones y agentes contra la disfunción eréctil).

En los estudios de interacción farmacológica realizados con la dosis de 400 mg dos veces al día, raltegravir no tuvo efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética de los siguientes: anticonceptivos hormonales, metadona, maraviroc, tenofovir, midazolam, lamivudina, etravirina, darunavir / ritonavir y boceprevir. En un estudio de interacción con fármacos de dosis múltiples, los valores de ABC de etinilestradiol y norelgestromina fueron 98% y 114%, respectivamente, cuando se coadministraron con raltegravir en comparación con cuando se administraron sin raltegravir. En un estudio de interacción de múltiples dosis de fármacos, el ABC de tenofovir y las concentraciones mínimas de coadministración con raltegravir fueron del 90% y 87% de los valores obtenidos con tenofovir en monoterapia. En otro estudio de interacción con fármacos, el ABC de midazolam por coadministración fue del 92% del valor obtenido con midazolam solo. En un estudio de Fase II, la farmacocinética de lamivudina fue similar en pacientes que recibieron combinaciones con raltegravir versus efavirenz. Los hallazgos de los ensayos clínicos realizados con Isentress 400 mg dos veces al día para evaluar el efecto del raltegravir en fármacos coadministrados y presentados en la Tabla 4 pueden extenderse a raltegravir 1200 mg una vez al día, a menos que se indique lo contrario.

Efectos de otros agentes sobre la farmacocinética de Raltegravir

Raltegravir no es un sustrato de las enzimas del citocromo P450 (CYP)

Según estudios in vivo e in vitro, raltegravir se elimina principalmente por el metabolismo a través de una vía de glucuronidación mediada por UGT1A1.

Inductor de enzimas de metabolización de medicamentos

La coadministración de Isentress® 400mg dos veces al día con medicamentos que son potentes inductores de UGT1A1, tales como rifampicina (un inductor de numerosas enzimas metabolizantes del fármaco), reduce las concentraciones plasmáticas de Isentress®. Se debería tener precaución al administrar simultáneamente Isentress® con rifampicina u otros inductores fuertes de la UGT1A1. No se conoce el impacto de otros potentes inductores de enzimas que metabolizan fármacos como fenitoína y fenobarbital sobre UGT1A1. Otros inductores menos potentes (por ejemplo, efavirenz, nevirapina, rifabutina, glucocorticoides, hierba de St. John, pioglitazona) pueden ser utilizados con la dosis recomendada de Isentress®.

Se desconoce el impacto de fármacos que son fuertes inductores de UGT1A1 como rifampicina en Isentress® 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día, pero es probable que la coadministración disminuya los niveles mínimos de raltegravir basados en la reducción en las concentraciones mínimas.

observadas con Isentress® 400 mg dos veces al día; Por lo tanto no se recomienda la coadministración con Isentress® 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día. Se desconoce el impacto de otros inductores fuertes de las enzimas metabolizadoras de fármacos, como la fenitoína y el fenobarbital, en la UGT1A1, por lo que no se recomienda la coadministración con Isentress® 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día. En los estudios de interacción farmacológica, efavirenz no tuvo un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de Isentress® 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día, por lo que otros inductores menos potentes (por ejemplo, efavirenz, nevirapina, rifabutina, glucocorticoides, Pioglitazona) con Isentress® 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día.

Inhibidores de AGT1A1

La coadministración de Isentress® con fármacos que se sabe que son potentes inhibidores de UGT1A1 (por ejemplo, atazanavir) incrementa los niveles plasmáticos de Isentress®. Sin embargo, el grado del aumento es moderado y la terapia combinada con estos inhibidores fue bien tolerada en los estudios clínicos, de tal manera que no se requiere ningún ajuste de la dosis para Isentress® 400mg dos veces al día.

La coadministración de atazanavir con Isentress® 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día aumenta significativamente los niveles plasmáticos de raltegravir, por lo que no se recomienda la administración concomitante de Isentress® 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día.

Antiácidos

La administración simultánea de Isentress® con antiácidos que contienen cationes metálicos bivalentes puede reducir la absorción de raltegravir por quelación, resultando en una disminución de los niveles plasmáticos de raltegravir.

Tomando un antiácido con aluminio y magnesio dentro de 6 horas de la administración de Isentress® se disminuyen significativamente los niveles plasmáticos de raltegravir. Por tanto, la administración concomitante de Isentress® y antiácidos que contienen aluminio y/o magnesio no está recomendada. La administración concomitante de Isentress® con un antiácido de carbonato de calcio redujo los niveles plasmáticos de raltegravir; sin embargo, esta interacción no es considerada clínicamente significativa. Por tanto, cuando Isentress® es administrado simultáneamente con antiácidos que contienen carbonato de calcio, no se recomienda un ajuste en la dosis.

La coadministración de Isentress® 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día con los antiácidos de aluminio / magnesio y carbonato de calcio es probable que resulten en reducciones clínicamente significativas en los niveles plasmáticos de raltegravir. Sobre la base de estos hallazgos, no se recomienda la coadministración de aluminio / magnesio y carbonato de calcio que contenga antiácidos con Isentress® 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día

Agentes que incrementan el pH gástrico

La administración simultánea de Isentress® con medicamentos que se conoce que incrementan el pH gástrico (por ejemplo omeprazol) puede incrementar los niveles plasmáticos de Isentress® basados en la gran solubilidad de Isentress® a un pH alto. En los protocolos 018 y 019 se observaron perfiles de seguridad comparables en pacientes que recibieron Isentress® en combinación con inhibidores de la bomba de protones o bloqueadores H₂. Basados en estos datos, los inhibidores de la bomba de protones y los bloqueadores H₂ pueden ser coadministrados con Isentress® sin ajuste en la dosis.

El análisis farmacocinético de población de Oncemrk (Protocolo 292) demostró que la administración concomitante de Isentress® 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día con inhibidores de la bomba de protones o bloqueadores H₂ no produjo cambios estadísticamente significativos en la farmacocinética de raltegravir. Se obtuvieron resultados comparables de eficacia y seguridad en ausencia o presencia de estos agentes de alteración del pH gástrico. Basándose en estos datos, los inhibidores de la bomba de protones y los bloqueadores de H₂ pueden ser coadministrados con Isentress 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día.

Consideraciones adicionales

En estudios de interacción farmacológica de Isentress® 400 mg dos veces al día con atazanavir, efavirenz, ritonavir, tenofovir y tipranavir/ritonavir no tuvieron un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de raltegravir. Rifampicina, que es un fuerte inductor de las enzimas metabolizantes del fármaco, provocó una disminución en los niveles mínimos de raltegravir.

No se han realizado estudios para evaluar las interacciones farmacológicas de ritonavir, tipranavir / ritonavir, boceprevir o etravirina con Isentress® 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día. Aunque las magnitudes de cambio en la exposición a raltegravir de Isentress® 400 mg dos veces al día con ritonavir, boceprevir o etravirina fueron pequeñas, el impacto de tipranavir / ritonavir fue mayor (Radio medio geométrico C_{valle} = 0,45, Radio medio geométrico

ABC = 0,76). No se recomienda la coadministración de Isentress® 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día y tipranavir / ritonavir.

Estudios previos de Isentress® 400 mg dos veces al día mostraron que la coadministración de tenofovir (un componente de Truvada®) aumentó la exposición al raltegravir. Se identificó que Truvada® aumentó la biodisponibilidad de raltegravir 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día en un 12%, sin embargo su impacto no es clínicamente significativo. Por lo tanto, se permite la coadministración de Truvada® e Isentress® 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día.

En la Tabla 4, a continuación se describen más detalladamente las interacciones farmacológicas.

Fármaco Coadministrado	Dosis/Programa del Fármaco Coadministrado	Dosis/Programa de Raltegravir	Tasa (Intervalo de Confianza del 90%) de los Parámetros Farmacocinéticos de Raltegravir con/sin un Fármaco Coadministrado; Sin Efecto = 1.00			
			n	C _{max}	ABC	C _{min}
Antiácido magnesio hidróxido	Dado con raltegravir			0.56 (0.42, 0.73)	0.51 (0.40, 0.65)	0.37 (0.29, 0.48)
	20 mL dosis única dada 2 horas antes de raltegravir		23	0.49 (0.33, 0.71)	0.49 (0.35, 0.67)	0.44 (0.34, 0.55)
	20 mL dosis única dada 2 horas después de raltegravir		23	0.78 (0.53, 1.13)	0.70 (0.50, 0.96)	0.43 (0.34, 0.55)
	20 mL dosis única dada 6 horas antes de raltegravir		16	0.90 (0.58, 1.40)	0.87 (0.64, 1.18)	0.50 (0.39, 0.65)

	20 mL dosis única dada 6 horas después de raltegravir		16	0.90 (0.58, 1.41)	0.89 (0.64, 1.22)	0.51 (0.40, 0.64)
antiácido de aluminio e hidróxido de magnesio	20 mL dosis única administrada 12 horas después de raltegravir	1200 mg dos veces al día	19	0.86 (0.65, 1.15)	0.86 (0.73, 1.03)	0.42 (0.34, 0.52)
Antiácido carbonato de calcio	3000 mg single dose given with raltegravir	1200 mg single dose	19	0.26 (0.21, 0.32)	0.28 (0.24, 0.32)	0.52 (0.45, 0.61)
	3000 mg single dose given 12 hours after raltegravir			0.98 (0.81, 1.17)	0.90 (0.80, 1.03)	0.43 (0.36, 0.51)
atazanavir	400 mg diarios	100 mg en dosis única	10	1.53 (1.11, 2.12)	1.72 (1.47, 2.02)	1.95 (1.30, 2.92)
atazanavir	400 mg diarios	1200 mg en dosis única	14	1.16 (1.01, 1.33)	1.67 (1.34, 2.10)	1.26 (1.08, 1.46)
atazanavir/ritonavir	300 mg/100 mg diarios	400 mg dos veces al día	10	1.24 (0.87, 1.77)	1.41 (1.12, 1.78)	1.77 (1.39, 2.25)
boceprevir	800 mg tres veces al día	400 mg en dosis única	22	1.11 (0.91, 1.36)	1.04 (0.88, 1.22)	0.75 (0.45, 1.23)

antiácido de carbonato de calcio	3000 mg dosis única	400 mg dos veces al día	24	0.48 (0.36, 0.63)	0.45 (0.35, 0.57)	0.68 (0.53, 0.87)
darunavir/ ritonavir	600 mg/100 mg dos veces al día	400 mg dos veces al día	6	0.67 (0.33, 1.37)	0.71 (0.38, 1.33)	1.38 (0.16, 12.12)
efavirenz	600 mg diarios	400 mg en dosis única	9	0.64 (0.41, 0.98)	0.64 (0.52, 0.80)	0.79 (0.49, 1.28)
efavirenz	600 mg diarios	1200 mg en dosis única	21	0.91 (0.70, 1.17)	0.86 (0.73, 1.01)	0.94 (0.76, 1.17)
etravirina	200 mg dos veces al día	400 mg dos veces al día	19	0.89 (0.68, 1.15)	0.90 (0.68, 1.18)	0.66 (0.34, 1.26)
omeprazol	20 mg diarios	400 mg en dosis única	14 (10 para ABC)	4.15 (2.82, 6.10)	3.12 (2.13, 4.56)	1.46 (1.10, 1.93)
rifampicina	600 mg diarios	400 mg en dosis única	9	0.62 (0.37, 1.04)	0.60 (0.39, 0.91)	0.39 (0.30, 0.51)
rifampicina	600 mg diarios	800 mg dos veces al día	14	1.62* (1.12, 2.33)	1.27* (0.94, 1.71)	0.47* (0.36, 0.61)
ritonavir	100 mg dos veces al día	400 mg en dosis única	10	0.76 (0.55, 1.04)	0.84 (0.70, 1.01)	0.99 (0.70, 1.40)

tenofovir	300 mg diarios	400 mg dos veces al día	9	1.64 (1.16, 2.32)	1.49 (1.15, 1.94)	1.03 (0.73, 1.45)
tipranavir/ ritonavir	500 mg/200 mg dos veces al día	400 mg dos veces al día	15 (14 para C _{min})	0.82 (0.46, 1.46)	0.76 (0.49, 1.19)	0.45 (0.31, 0.66)
*Comparado con la administración única de 400 mg dos veces al día						

Dosificación y Grupo Etario:

Isentress® está indicado en combinación con otros agentes antiretrovirales.

Isentress® puede ser administrado con o sin alimentos.

Isentress® está disponible en las siguientes presentaciones:

Tableta recubierta de 600mg para uso una vez al día

Tabletas por 400 mg dos veces al día

Tabletas masticables en concentraciones de 100 mg (ranurada) y 25 mg para uso dos veces al día

Gránulos en suspensión (sachet de uso único e 100mg) para uso como se describe en las tablas 1 y 2.

Dado que las formulaciones no son bioequivalentes, no sustituya las tabletas de 400mg por tabletas de 600mg para alcanzar la dosis de 1200mg una vez al día ni sustituya las masticables o los gránulos para suspensión para lograr la dosis de 400 o 600mg.

La dosis máxima de las tabletas masticables es 300 mg dos veces al día.

La dosis máxima para suspensión oral es de 100mg dos veces al día.

Para el tratamiento de pacientes con infección por VIH-1, la dosificación de **Isentress®** es:

Adultos:

Recomendaciones de dosis para Isentress en pacientes adultos	
Población	Dosis recomendada
Pacientes recién diagnosticados o pacientes en estado de supresión virológica inicial con régimen con Isentress 400mg dos veces al día.	* 1200mg (2x600) una vez al día O 400 mg dos veces al día

Pacientes previamente tratados	400 mg dos veces al día
--------------------------------	-------------------------

*** No sustituya la tableta de 400 mg por la de 600mg para alcanzar 1200mg una vez al día.**

Pacientes Pediátricos:

Recomendaciones de dosis para Isentress en pacientes pediátricos	
Población	Dosis recomendada
Con peso de al menos 40Kg para: • Pacientes recién diagnosticados • pacientes en estado de supresión virológica inicial con régimen con Isentress 400mg dos veces al día.	* 1200mg (2x600) una vez al día O 400 mg dos veces al día O 300 mg dos veces al día en tabletas masticables (Tabla 1)
Con peso de al menos 25Kg y con capacidad de tragar la tableta	400 mg dos veces al día O Según el peso la dosis de tableta masticable dos veces al día como se especifica en la tabla 1.
Con al menos 4 semanas de vida y un peso de hasta 25 Kg	Según el peso dos veces al día de suspensión oral o tableta masticable como se especifica en la tabla 2.
Desde el nacimiento hasta la 4 semana de vida (28 días) pesando al menos 2Kg +	Según el peso una vez al día o dos veces al día de suspensión oral como se especifica en la tabla 3.

*** No sustituya la tableta de 400 mg por la de 600mg para alcanzar 1200mg una vez al día.**

+ Para neonatos a término. No hay datos disponibles en neonatos pretérmino.

Tabla 1: Dosis Recomendada* de Isentress® Tablet Masticables para pacientes pediátricos con un peso corporal de al menos 25 Kg

Peso Corporal (kg)	Dosis	Número de tabletas masticables
25 a < 28	150 mg dos veces al día	1.5 x 100 mg* dos veces al día

28 a < 40	200 mg dos veces al día	2 x 100 mg dos veces al día
Al menos 40	300 mg dos veces al día	3 x 100 mg dos veces al día

***La recomendación de la dosis según el peso corporal para las tabletas masticables está basada en aproximadamente una dosis de 6mg/kg dos veces al día.**

+Las tabletas masticables de 100 mg pueden ser divididas en mitades iguales.

Tabla 2:

Tabla 2: Dosis Recomendada* de Isentress® Gránulos para Suspensión Oral y Tabletas Masticables en pacientes pediátricos de al menos 4 semanas de edad y con un peso corporal de 3 a 25 Kg

Peso Corporal (kg)	Volumen (Dosis) de Suspensión a ser administrada	Número de tabletas masticables
3 a < 4	2.5 mL (25 mg) dos veces al día	
4 a < 6	3 mL (30 mg) dos veces al día	
6 a < 8	4 mL (40 mg) dos veces al día	
8 a < 11	6 mL (60 mg) dos veces al día	
11 a < 14 ⁺	8 mL (80 mg) dos veces al día	3 x 25 mg dos veces al día
14 a < 20 ⁺	10 mL (100 mg) dos veces al día	1 x 100 mg dos veces al día
20 a < 25		1,5 x 100 mg [‡] dos veces al día

***La recomendación de dosis basada en el peso para las Tabletas masticables y la Suspensión oral está basada en aproximadamente 6 mg/ Kg/ dosis dos veces al día.**

+Para peso entre 11 y 20 Kg pueden ser usadas ambas presentaciones.

Nota: Las Tabletas masticables están disponibles en una concentración de 25 mg y 100 mg.

‡ Las Tabletas masticables de 100 mg pueden ser divididas en mitades iguales.

Tabla 3. Dosis recomendada de Isentress® Suspensión oral en pacientes neonatos a término (Desde el nacimiento a 4 semanas de edad)

Nota: Si la madre ha tomado Isentress® 2 a 24 horas antes del parto, la primera dosis del neonato se debe dar en las primeras 24 a 48 horas después del nacimiento.

Peso corporal (Kg)	Volumen (dosis) de suspensión oral para ser administrada
Desde nacimiento a semana de edad – Dosificación de una vez al día *	
2 a <3	0.4 ml (4 mg) dos veces al día
3 a <4	0.5 ml (5 mg) dos veces al día
4 a <5	0.7 ml (7 mg) dos veces al día
De la semana 1 a 4 de edad – Dosificación dos veces al día +	
2 a < 3	0.8 ml (8 mg) dos veces al día
3 a <4	1 ml (10 mg) dos veces al día
4 a <5	1.5 ml (15 mg) dos veces al día
*La recomendación de dosis basada en el peso para las está basada en aproximadamente 1.5 mg/ Kg/ dosis dos veces al día. + La recomendación de dosis basada en el peso para las está basada en aproximadamente 3 mg/ Kg/ dosis dos veces al día.	

Cada sachet de uso único con gránulos para suspensión oral 100mg que se recontuirán en una concentración final de 10mg/mL. La suspensión debe administrarse dentro de los 30 primeros minutos después de la mezcla. Para mas detalles de la preparación y administración de la mezcla, vea instrucciones de uso.

Vía de administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 4.1.3.0.N10

Adicionalmente, la Sala considera que el inserto y la información para prescribir deben ajustarse al presente concepto.

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

3.1.6.5. 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 ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) 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
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Anorexia	13,0%	Muy frecuente
Disminución del peso	10,1%	Muy frecuente
Disminución del apetito	8,0%	Frecuente
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	10,4%	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	22,0%	Muy frecuente
Mareos	18,0%	Muy frecuente
Disgeusia	5,8%	Frecuente
Trastornos gastrointestinales		
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
Trastornos hepatobiliares		
ALT elevada	3,2%	Frecuente
AST elevada	2,7%	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Reacción de fotosensibilidad	9,3%	Frecuente
Exantema	30,3%	Muy frecuente
Prurito	7,9%	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Artralgias	10,0%	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
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 ≤ 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 ≤ 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 aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.1.7. ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA

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

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

3.1.7.3. 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.

3.1.7.4. CEUMID® 500

Expediente : 20007896
Radicado : 2017085435
Fecha : 16/06/2017

Interesado : Scandinavia Pharma Ltda.
Fabricante : Mega Labs S.A.

Composición:
Cada comprimido recubierto contiene 500mg de Levetiracetam

Forma Farmacéutica: Comprimido recubierto

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación del estudio de Bioequivalencia del producto Ceumid® 500 de Fabricante Mega Labs S.A.

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. CEUMID® 1000

Expediente : 20007895
Radicado : 2017085449
Fecha : 16/06/2017
Interesado : Scandinavia Pharma Ltda.
Fabricante : Mega Labs S.A.

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 del estudio de bioequivalencia para el producto Ceumid® 1000 de Fabricante Mega Labs S.A.

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. BLIXIE 20 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20103196
Radicado : 2015164729/ 2017016213
Fecha : 09/02/2017
Interesado : Altadis Farmacéutica S.A.S
Fabricante : Tecnimed S.A.

Composición: Cada comprimido contiene 20 mg de leflunomida

Forma Farmacéutica: Comprimido recubierto

El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora Recurso de Reposición frente a la Resolución No. 20170000224 de 04 de enero de 2017 de acuerdo a las siguientes consideraciones:

- Frente a los soportes de la evaluación de selectividad del método analítico, por los cuales se niega el estudio de Biodisponibilidad y bioequivalencia, se indica que se tomaron 10 muestras de plasma humano EDTA K3 con el fin de determinar la interferencia de la matriz con el analito y el estándar interno.
- De otra parte, frente a los perfiles de disolución para la concentración de 10mg fue evaluada a pH 1.2 (HCl 0.1N), pH 4.5 (Buffer de Fosfatos Ph. Eur) y pH 6.8 (Buffer de Fosfatos Ph. USP)
- Finalmente consideramos que la evaluación fue realizada a partir del resumen más no de la documentación completa allegada inicialmente, evidenciando que difícilmente un resumen puede abarcar en su totalidad los datos correspondientes a los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia y perfiles de disolución.

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. 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.

3.1.7.8. BETAMETILDIGOXINA

Expediente : 20114875
Radicado : 2016129083 / 2017065521
Fecha : 11/05/2017
Interesado : Laboratorios Ecar S.A.
Fabricante : Laboratorios Ecar S.A.

Composición:
Cada tableta contiene 0.105mg de Betametildigoxina

Forma Farmacéutica: Tabletas

El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017004541 generado a partir del Acta No. 28 de 2016 numeral 3.2.11., con el fin de continuar con la aprobación de los perfiles de disolución, ensayo clínico de bioequivalencia, para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presentó respuesta satisfactoria al concepto emitido en el Acta No. 28 de 2016, numeral 3.2.11., por cuanto $C_{máx}$ está fuera del rango de aceptación de bioequivalencia de 90,00 a 111,11% (para principios activos de estrecho margen terapéutico) y fuera del rango normal de 80-125%, la validación se realizó posterior al análisis de las muestras del estudio y ocho (8) voluntarios fueron reclutados y dosificados, sin embargo no se tuvieron en cuenta en el estudio. Por tanto, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar el estudio presentado con el radicado de la referencia.

3.1.7.9. ENTAXAR 200

Expediente : 20128762
Radicado : 2017081839
Fecha : 09/06/2017
Interesado : Scandinavia Pharma Ltda.
Fabricante : Roemmers Uruguay

Composición:
Cada comprimido contiene 200mg 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 aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.1.7.10. 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.

3.1.7.11. TEMOZOLAMIDA 100 mg CÁPSULAS

Expediente : 20129664
Radicado : 2017091918
Fecha : 30/06/2017
Interesado : Novartis de Colombia S.A.
Fabricante : Novartis de Colombia S.A.

Composición:
Cada cápsula contiene 100mg 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 recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto temozolamida 100 mg cápsulas fabricado por Haupt Pharma Amareg GmbH de Alemania frente al producto de la referencia temodal de Merck Sharp and Dohme.

3.1.7.12. 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.

3.1.7.13. 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.

3.1.7.14. 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.

3.1.7.15. 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.

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

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

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

3.1.7.19. 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.

3.1.7.20. 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.

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

3.1.7.22. 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.

3.1.7.23. PENTOXIFILINA 400 mg

Expediente : 0
Radicado : 2017043491
Fecha : 30/03/2017
Interesado : Tecnoquímicas S.A.
Fabricante : Tecnoquímicas S.A.

Composición:

Cada Tableta cubierta de Liberación prolongada contiene 400mg de pentoxifilina

Forma Farmacéutica: Tabletas cubiertas de Liberación Prolongada

El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora el protocolo para el Estudio de Bioequivalencia de Pentoxifilina 400 mg a realizarse por parte de la Unidad de Investigación Clínica y Farmacológica de la Universidad de la Sabana, patrocinado por Tecnoquímicas S.A., con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

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

3.1.7.24. LUNAST

Expediente : 20089298
Radicado : 2016125822/2017061565
Fecha : 04/05/2017
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S.

Fabricante : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol 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.

3.1.7.25. 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.

3.1.7.26. 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.22 de 2011, 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, 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. 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 aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.1.7.28. ENDOL® SR 40mg

Expediente : 20031937

Radicado : 2016173063
Fecha : 01/12/2016
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.
Fabricante : Laboratorios Legrand S.A

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene Oxycodona Clorhidrato 40 mg

Forma farmacéutica: Tableta de liberación Prolongada

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios farmacocinéticos y los perfiles de disolución comparativos del producto Oxycodona 10, 20 y 40 mg versus el producto de referencia Oxicontin® de Purdue Pharmaceutical.

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.

3.1.7.29. ENDOL® SR 20 MG

Expediente : 20036387
Radicado : 2016173053
Fecha : 01/12/2016
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.
Fabricante : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene Oxycodona Clorhidrato 20 mg.

Forma farmacéutica: tableta de liberación prolongada

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la Aprobación de los estudios farmacocinéticos y los perfiles de disolución comparativos del producto Oxycodona 10, 20 y 40 mg versus el producto de referencia Oxicontin® de Purdue Pharmaceutical.

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

- Aclarar si la solicitud de aprobación de perfiles de disolución es para la concentración de 10mg, 20mg o 40mg de oxicodona.
- Allegar los perfiles de disolución a los pH 1.2; 4.5 y 6.8 con su respectiva validación para cada uno, dando cumplimiento a lo establecido en la resolución 1124 de 2016. Tenga en cuenta que para optar a bioexención por proporcionalidad deben ser realizados los perfiles de disolución frente a su producto cuya concentración haya sido aprobado el estudio de Bioequivalencia in vivo.
- Allegar la formula cuali-cuantitativa del producto Endol 20mg y la formula cuali-cuantitativa del producto Endol al cual se le aprobó el estudio de Bioequivalencia in vivo.
- Certificar que no se han realizado cambios en el proceso de fabricación y que no han afectado el proceso de absorción del fármaco, teniendo en cuenta que el estudio fue realizado en 2010.
- Indicar cuál es el tamaño del lote industrial para el producto Endol 20mg.
- Allegar cromatogramas y datos primarios correspondientes a la validación de la metodología analítica, ya que sólo se adjuntaron los resultados finales. En los cromatogramas se debe evidenciar trazabilidad, fecha de inyección, identificación de las muestras, etc.
- 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%.

3.1.7.30. ENDOL® SR 10 MG

Expediente : 20036388
 Radicado : 2016173024
 Fecha : 01/12/2016
 Interesado : Laboratorios Legrand S.A.
 Fabricante : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene Oxicodona Clorhidrato 10 mg



Forma farmacéutica: tableta de liberación prolongada.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evaluación del producto de la referencia.

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

1. **Aclarar si la solicitud de aprobación de perfiles de disolución es para la concentración de 10mg, 20mg o 40mg de oxicodona.**
2. **Allegar los perfiles de disolución a los pH 1.2; 4.5 y 6.8 con su respectiva validación para cada uno, dando cumplimiento a lo establecido en la resolución 1124 de 2016. Tenga en cuenta que para optar a bioexención por proporcionalidad deben ser realizados los perfiles de disolución frente a su producto cuya concentración haya sido aprobado el estudio de Bioequivalencia in vivo.**
2. **Allegar la formula cuali-cuantitativa del producto Endol 10mg y la formula cuali-cuantitativa del producto Endol al cual se le aprobó el estudio de Bioequivalencia in vivo.**
3. **Certificar que no se han realizado cambios en el proceso de fabricación y que no han afectado el proceso de absorción del fármaco, teniendo en cuenta que el estudio fue realizado en 2010.**
4. **Indicar cuál es el tamaño del lote industrial para el producto Endol 10mg.**
5. **Allegar cromatogramas y datos primarios correspondientes a la validación de la metodología analítica, ya que sólo se adjuntaron los resultados finales. En los cromatogramas se debe evidenciar trazabilidad, fecha de inyección, identificación de las muestras, etc.**
6. **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%.**

3.1.7.31. CATAPRESAN® COMPRIMIDOS

Expediente : 20048027
Radicado : 2016175920
Fecha : 07/12/2016
Fecha C.R : 01/06/2017
Interesado : Boehringer Ingelhiem
Fabricante : Boehringer Ingelhiem Do Brasil Quimica E Farmaceutica Ltda.

Composición: Cada tableta contiene 0.15mg de Clonidina Clorhidrato

Forma Farmacéutica: Tabletas

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la Evaluación de perfiles farmacocinéticos por cambio en proceso de fabricación.

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. INVEGA SUSTENNA® SUSPENSIÓN DE LIBERACIÓN PROLONGADA DE 75 MG

Expediente : 20020732
Radicado : 2017045473
Fecha : 03/04/2017
Interesado : Janssen Cilag S.A.
Fabricante : Janssen Pharmaceutical

Composición: Cada jeringa prellenada de 0.75mL contiene 75mg de palmitato de paliperidona.

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la adición del fabricante, para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación.

solicitada para el producto Invega sustena suspensión de liberación prolongada.

3.1.7.33. 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 Carbamazepina 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.

3.1.7.34. 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 de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.1.7.35. 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-fluoruracilo 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.

3.1.7.36. BLIXIE 20 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20103196
Radicado : 2015164729 / 2016101687
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, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.1.9 MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN Y POSOLOGÍA

A. PRODUCTOS BIOLOGICOS/BIOTECNOLOGICOS

3.1.9.1. LEMTRADA®

Expediente : 20067976
Radicado : 2017067547
Fecha : 15/05/2017
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia

Composición: Cada vial de 1.2mL contiene 12mg de Alemtuzumab

Forma Farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Lemtrada® (Alemtuzumab) está indicado para el tratamiento alternativo de pacientes adultos con esclerosis múltiple recidivante remitente (RR) con enfermedad activa definida por características clínicas o por imágenes de diagnóstico

Contraindicaciones:

Lemtrada® (alemtuzumab) está indicado para el tratamiento alternativo de pacientes adultos con esclerosis múltiple recidivante remitente (RR) con enfermedad activa definida por características clínicas o por imágenes de diagnóstico

Advertencias y precauciones de uso:

Antes del tratamiento, el paciente deberá recibir información educativa e informarse de los riesgos y los beneficios, así como de la necesidad de comprometerse a un seguimiento de 48 meses tras la última administración de lemtrada. Se deberá recordar al paciente el permanecer vigilante para los síntomas que puede experimentar y buscar ayuda médica inmediata si lo requiere.

Autoinmunidad:

El tratamiento con letrada puede provocar la formación de autoanticuerpos y aumentar el riesgo de afecciones autoinmunes, entre ellas púrpura trombocitopénica inmunitaria (pti), trastornos de la tiroides o, con poca frecuencia, nefropatías (p. ej., la enfermedad de la membrana basal antiglomerular).

Púrpura trombocitopénica inmunitaria:

Se han observado eventos graves de pti en aproximadamente el 1 % de los pacientes tratados con letrada, en ensayos clínicos controlados sobre esclerosis múltiple (ms). En un estudio clínico controlado en pacientes con ms, 1 paciente desarrolló pti, la cual no fue detectada antes de la implementación de los requerimientos mensuales de monitoreo de sangre y falleció debido a una hemorragia intracerebral. El inicio de la pti se produjo, en general, entre 14 y 36 meses después de la primera exposición a letrada. Se deben obtener recuentos sanguíneos completos (complete blood counts, cbc) con diferencial, antes del inicio del tratamiento, y a intervalos mensuales a partir de entonces, hasta 48 meses después de la última infusión. Si se sospecha pti, se debe obtener un cbc en forma inmediata. Si se confirma el inicio de pti, debe iniciarse la intervención médica que corresponda, incluida la derivación a un especialista. Los datos de ensayos clínicos sobre ms han mostrado que el cumplimiento de los requisitos de monitoreo de sangre y la educación relacionada con los signos y síntomas de pti, han llevado a la detección y al tratamiento precoz de pti, y la mayoría de los casos responden a la terapia médica de primera línea.

Se desconoce el riesgo potencial asociado con reiniciar el tratamiento con letrada después de la aparición de pti.

Nefropatías:

Se han observado nefropatías, incluida la enfermedad de la membrana basal antiglomerular (anti gbm) en el 0,3 % de los pacientes en ensayos clínicos sobre ms y, por lo general, ocurrieron dentro de los 39 meses después de la última administración de letrada. En los ensayos clínicos, se han observado 2 casos de enfermedad anti gbm. Ambos casos fueron graves y se identificaron en forma precoz mediante el monitoreo clínico y de laboratorio, y tuvieron un resultado positivo después del tratamiento.

Las manifestaciones clínicas de nefropatía pueden incluir elevación de creatinina sérica, hematuria y/o proteinuria. Aunque no se observó en ensayos clínicos, la hemorragia alveolar que se manifiesta como hemoptisis puede presentarse como un componente de la enfermedad anti gbm.

Los niveles de creatinina sérica y el uroanálisis deben obtenerse antes del inicio del tratamiento y, a partir de entonces, en intervalos mensuales hasta 48 meses después de la última infusión. La observación de los cambios clínicamente significativos desde el inicio en la creatinina sérica, la hematuria inexplicable y/o la proteinuria, debe indicar la necesidad de una mayor evaluación de las nefropatías, incluida la derivación a un especialista. La detección y el tratamiento precoz de las nefropatías pueden disminuir el riesgo de resultados deficientes. Se desconoce el riesgo potencial asociado con el reinicio del tratamiento con lemttrada después de la aparición de las nefropatías.

Trastornos tiroideos:

Se han observado trastornos autoinmunes de la tiroides en aproximadamente un 36 % de los pacientes tratados con 12 mg de lemttrada en ensayos clínicos de ms, hasta 4 años después de la primera exposición a lemttrada. Los trastornos autoinmunes de la tiroides observados incluyeron hipertiroidismo o hipotiroidismo. La mayoría de los eventos fueron de gravedad leve a moderada. Ocurrieron eventos graves en <1 % de los pacientes, mientras que únicamente se observó enfermedad de basedow (también conocida como enfermedad de graves), hipertiroidismo e hipotiroidismo en más de 1 paciente. La mayoría de los eventos tiroideos se trataron con terapia médica convencional. Sin embargo, algunos pacientes requirieron intervención quirúrgica.

En los ensayos clínicos, se permitió que los pacientes que habían desarrollado acontecimientos tiroideos volvieran a recibir tratamiento con lemttrada. Aproximadamente el 6% de los pacientes de la población total estudiada desarrollaron un evento adverso tiroideo durante el año de seguimiento al inicio del tratamiento de alemtuzumab y volvieron a recibir el tratamiento. La mayoría de estos pacientes que volvieron a recibir el tratamiento no experimentaron un empeoramiento de la intensidad de los trastornos tiroideos.

Deben obtenerse pruebas de función tiroidea (tft), tales como niveles de la hormona estimulante de la tiroides (tsh), antes del inicio del tratamiento y cada 3 meses en adelante, hasta 48 meses después de la última infusión.

La enfermedad de la tiroides conlleva riesgos especiales en las mujeres que están embarazadas.

Citopenias:

Con poca frecuencia se han informado sospechas de citopenias autoinmunes, tales como neutropenia, anemia hemolítica y pancitopenia en pacientes que participan en ensayos clínicos sobre ms. Los resultados del cbc deben usarse para

monitorear las citopenias. Si se confirma una citopenia, debe iniciarse de inmediato la intervención médica que corresponda, incluida la derivación a un especialista.

Reacciones asociada a la infusión:

En los ensayos clínicos, se definieron las reacciones asociadas a la infusión (rai) como cualquier evento adverso que ocurre durante o dentro de las 24 horas de realizada la infusión de lemrada. La mayoría de los pacientes tratados con lemrada en ensayos clínicos controlados sobre ms experimentaron rai de leves a moderadas durante y/o hasta 24 horas después de la administración de 12 mg de lemrada. estas rai incluyeron a menudo: dolor de cabeza, sarpullido, pirexia, náuseas, urticaria, prurito, insomnio, escalofríos, rubefacción, fatiga, disnea, disgeusia, malestar en el pecho, sarpullido generalizado, taquicardia, bradicardia, dispepsia, mareos, y dolor . En el 3 % de los pacientes se presentaron reacciones graves, incluidos casos de pirexia, urticaria, fibrilación auricular, náuseas, malestar en el pecho e hipotensión. Además, se ha informado anafilaxia en forma poco frecuente.

Se recomienda que los pacientes sean medicados previamente con corticosteroides, inmediatamente antes del inicio de la infusión de lemrada durante los 3 primeros días de cualquier ciclo de tratamiento para mitigar los efectos de las reacciones a la infusión.

En ensayos clínicos, los pacientes fueron tratados previamente con 1.000 mg de metilprednisolona, durante los primeros 3 días de cada ciclo de tratamiento con lemrada. También podría considerarse el tratamiento previo con antihistamínicos y/o antipiréticos, antes de la administración de lemrada.

La mayoría de los pacientes en estudios clínicos controlados recibieron antihistamínicos y/o antipiréticos, antes de al menos 1 infusión de lemrada. Los pacientes pueden presentar rai a pesar del tratamiento previo. se recomienda observar si aparecen reacciones a la infusión durante 2 horas después de cada infusión de lemrada. Los médicos deben conocer el historial cardiaco del paciente ya que las reacciones asociadas a la infusión pueden incluir síntomas cardiacos como taquicardia. Si se presenta una rai, se debe proporcionar el tratamiento sintomático correspondiente, según sea necesario. Si la infusión no es bien tolerada, se puede extender la duración de la infusión. Si se producen reacciones graves a la infusión, se debe considerar la interrupción inmediata de la infusión iv. Se debe disponer de recursos para el manejo de las reacciones graves o de anafilaxia.

Se produjeron infecciones en el 71 % de los pacientes tratados con 12 mg de lemrada, en comparación con el 53 % de los pacientes tratados con rebif® (interferón beta-1a [ifnb-1a]) en ensayos clínicos controlados sobre ms, con duraciones de hasta 2 años y fueron de gravedad predominantemente leve a moderada. Las infecciones que se produjeron más a menudo en pacientes tratados con lemrada que en pacientes tratados con ifnb-1a incluyeron: nasofaringitis, infección de las vías urinarias, infección de las vías respiratorias superiores, sinusitis, herpes bucal, influenza y bronquitis. en ensayos clínicos controlados sobre ms, se observaron infecciones graves en el 2,7 % de los pacientes tratados con lemrada, en comparación con el 1,0 % de los pacientes tratados con ifnb-1a. Las infecciones graves en el grupo con lemrada incluyeron: apendicitis, gastroenteritis, neumonía, herpes zóster e infección de los dientes. Las infecciones generalmente fueron de duración normal y se resolvieron después del tratamiento médico convencional.

infecciones graves del virus de la varicela zóster, incluida la reactivación de la varicela primaria y la varicela zóster, se han producido más a menudo en pacientes tratados con 12 mg de lemrada (0,3 %) en ensayos clínicos, en comparación con ifnb-1a (0 %). también se ha informado infección del virus del papiloma humano (human papilloma virus, hpv) cervical, incluida la displasia cervical, en pacientes tratados con 12 mg de lemrada (2 %). se recomienda que las pacientes se realicen el examen de detección de hpv en forma anual.

Se ha informado tuberculosis en los pacientes tratados con lemrada e ifnb-1a en ensayos clínicos controlados. Se ha informado tuberculosis activa y latente en el 0,3 % de los pacientes tratados con lemrada, con más frecuencia en regiones endémicas. Antes del inicio de lemrada, se debe realizar el examen de detección de tuberculosis de acuerdo con las pautas locales.

Se observaron infecciones fúngicas superficiales, especialmente candidiasis oral y vaginal, más comúnmente en pacientes tratados con lemrada (12 %) que en pacientes tratados con ifnb-1a (3 %) en ensayos clínicos de ms.

Se ha informado de meningitis por listeria en los pacientes tratados con lemrada. la duración del riesgo incrementado para meningitis por listeria no es clara, aunque los casos de meningitis por listeria generalmente ocurrieron entre el mes 1 de tratamiento con alemtuzumab. los pacientes deben evitar o cocinar adecuadamente los alimentos que sean fuentes potenciales de listeria monocitogenes.

Los médicos deben considerar retrasar el inicio de la administración de letrada en pacientes con infección activa hasta que la infección esté completamente controlada.

Debe iniciarse profilaxis con un agente oral antiherpes a partir del primer día del tratamiento de letrada y continuar por un mínimo de 1 mes, después de cada ciclo de tratamiento.

Letrada no se ha administrado para el tratamiento de ms de forma concomitante con terapias antineoplásicas o inmunosupresoras. El uso concomitante de letrada con cualquiera de estas terapias puede aumentar el riesgo de inmunosupresión.

No hay datos disponibles acerca de la asociación de letrada con la reactivación del virus de la hepatitis b (vhb) o el virus de hepatitis c (vhc), ya que los pacientes con signos de infecciones activas o crónicas fueron excluidos de los ensayos clínicos. Debe considerarse la realización de exámenes de detección en pacientes con alto riesgo de infección de vhb y/o vhc antes del inicio de letrada, y se debe ejercer precaución al recetar letrada a pacientes identificados como portadores de vhb y/o vhc, ya que estos pacientes pueden tener riesgo de daño hepático irreversible relacionado con la reactivación potencial del virus como consecuencia de sus estados preexistentes.

Anticoncepción

Se observó transferencia a la placenta y actividad farmacológica de letrada en ratones durante la gestación y después del parto. Las mujeres fértiles deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento, y durante 4 meses después del ciclo de tratamiento con letrada.

Vacunas

Se recomienda que los pacientes hayan completado los requisitos de vacunación locales, al menos 6 semanas antes del tratamiento con letrada. No se ha estudiado la capacidad de generar una respuesta inmune a cualquier vacuna después del tratamiento con letrada.

No se ha estudiado formalmente la seguridad de la inmunización con virus vivos después de un ciclo de tratamiento con letrada en ensayos clínicos controlados.

sobre ms y no se deben administrar estas vacunas a pacientes con ms que han recibido un ciclo de lemmtrada recientemente.

Vacunación/prueba del anticuerpo del virus de la varicela zóster

Al igual que con cualquier fármaco inmunomodulador, antes de iniciar un ciclo de tratamiento con lemmtrada, se deben realizar análisis a los pacientes sin historial de varicela o sin vacunación contra el virus de la varicela zóster (vvz) para detectar anticuerpos contra el vvz. debe considerarse la vacunación contra el vvz en pacientes que obtuvieron resultados negativos en el análisis de anticuerpos antes del inicio del tratamiento con lemmtrada. para permitir que se produzca el efecto completo de la vacunación de vvz, posponga el tratamiento con lemmtrada por 6 semanas después de la vacunación.

Pruebas de laboratorio útiles para el control de los pacientes

Deben realizarse pruebas de laboratorio a intervalos periódicos durante 48 meses después del último ciclo de tratamiento con lemmtrada para controlar la aparición de signos precoces de enfermedad autoinmune:

- cbc con diferencial (previo al inicio del tratamiento y a intervalos mensuales a partir de entonces)
- niveles de creatinina sérica (antes del inicio de tratamiento y a intervalos mensuales a partir de entonces)
- uroanálisis (antes del inicio del tratamiento y a intervalos mensuales a partir de entonces)
- prueba de función de la tiroides, como el nivel de tsh (antes del inicio del tratamiento y cada 3 meses a partir de entonces).

Efectos en la capacidad para conducir y manejar maquinaria pesada

No se han realizado estudios sobre los efectos de alemtuzumab en la capacidad para conducir y manejar máquinas.

El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora los siguientes puntos para la aprobación del producto de la referencia:

- Nueva Dosificación
- Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias

- Inserto e Información Para Prescribir Lemtrada Versión actualizada IPP-Inserto versión 4 según CCDS versión 5+6 LRC de 16 de Enero de 2017 y 09 de Marzo de 2017 Revisión local de Mayo de 2017

Nueva Dosificación:

Dosificación y método de administración

La dosis recomendada de Lemtrada es 12 mg/día administrado a través de infusión IV para 2 o más ciclos de tratamiento.

Tratamiento inicial de dos ciclos

- Primer ciclo de tratamiento de tratamiento: 12 mg/día durante 5 días consecutivos (60 mg de dosis total)
- Segundo ciclo de tratamiento: 12 mg/día durante 3 días consecutivos (36 mg de dosis total) administrados por 12 meses después del primer ciclo de tratamiento.

Otros ciclos de tratamiento necesarios

- Tercer o 4 ciclo: 12mg/día por tres días consecutivos (dosis total de 36mg) administrados al menos 12 meses después del ciclo de tratamiento previo en pacientes con actividad de la enfermedad esclerosis múltiple diagnosticada por características clínicas o de imagen.

Lemtrada debe ser administrado mediante infusión IV, durante un período de aproximadamente 4 horas. Para la administración IV, retire 1,2 ml del vial de Lemtrada e inyéctelo en 100 ml de cloruro de sodio estéril USP/Ph. Eur. al 0,9 % o glucosa/dextrosa al 5 % en agua USP/Ph. Eur. Invierta suavemente la bolsa para mezclar la solución.

Lemtrada no contiene conservantes antimicrobianos y, por lo tanto, se debe tener precaución de asegurar la esterilidad de la solución preparada. Cada vial está previsto solo para un único uso.

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:

Nuevas Contraindicaciones

Lemtrada está contraindicado:

- En pacientes con hipersensibilidad conocida de tipo 1 o reacciones anafilácticas al principio activo o a cualquiera de los excipientes;
- En pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humano (VIH).

Nuevas Advertencias y precauciones de uso:

Antes del tratamiento, el paciente deberá recibir información educativa e informarse de los riesgos y los beneficios, así como de la necesidad de comprometerse a seguir desde el inicio del tratamiento hasta los 48 meses después de la última administración del segundo ciclo de Lemtrada. Si un ciclo adicional es administrado, Continuar el seguimiento de seguridad hasta 48 meses después de la última infusión. Se deberá recordar al paciente el permanecer vigilante para los síntomas que puede experimentar y buscar ayuda médica inmediata si lo requiere.

Autoinmunidad

El tratamiento con Lemtrada puede provocar la formación de autoanticuerpos y aumentar el riesgo de afecciones autoinmunes, entre ellas púrpura trombocitopénica inmunitaria (PTI), trastornos de la tiroides o, con poca frecuencia, nefropatías (p. ej., la enfermedad de la membrana basal antiglomerular).

Púrpura trombocitopénica inmunitaria

Se han observado eventos graves de PTI en 12 (1 %) de pacientes tratados con Lemtrada, en ensayos clínicos controlados sobre esclerosis múltiple (correspondiente a una tasa anualizada de 0.0047 Eventos/paciente/año).

En un ensayo clínico controlado en pacientes con EM, un paciente desarrolló ITP que no fue reconocido antes de la implementación de los requisitos mensuales de monitorización de la sangre y murió de hemorragia intracerebral. Se han observado 12 episodios graves adicionales de ITP a través de una mediana de 6,1 años (máximo 12 años) de seguimiento (tasa acumulada anual de 0,0028 eventos / paciente / año)

El inicio de la PTI se produjo, en general, entre 14 y 36 meses después de la primera exposición a Lemtrada.

Se deben obtener recuentos sanguíneos completos (complete blood counts, CBC) con diferencial, antes del inicio del tratamiento, y a intervalos mensuales a partir de entonces, hasta 48 meses después de la última infusión. Si se sospecha PTI, se debe obtener un CBC en forma inmediata. Si se confirma el inicio de PTI, debe iniciarse la intervención médica que corresponda, incluida la derivación a un especialista. Los datos de ensayos clínicos sobre MS han mostrado que el cumplimiento de los requisitos de monitoreo de sangre y la educación relacionada con los signos y síntomas de PTI, han llevado a la detección y al tratamiento precoz de PTI, y la mayoría de los casos responden a la terapia médica de primera línea.

Se desconoce el riesgo potencial asociado con reiniciar el tratamiento con Lemtrada después de la aparición de PTI.

Nefropatías

Se han observado nefropatías, incluida la enfermedad de la membrana basal antiglomerular (anti GBM) en 6 (0.04%) de los pacientes en ensayos clínicos sobre MS a lo largo de una mediana de 6,1 años (máximo 12 años) de seguimiento y, por lo general, ocurrieron dentro de los 39 meses después de la última administración de Lemtrada. En los ensayos clínicos, se han observado 2 casos de enfermedad anti GBM¹⁷. Ambos casos fueron graves y se identificaron en forma precoz mediante el monitoreo clínico y de laboratorio, y tuvieron un resultado positivo después del tratamiento.

Las manifestaciones clínicas de nefropatía pueden incluir elevación de creatinina sérica, hematuria y/o proteinuria. Aunque no se observó en ensayos clínicos, la hemorragia alveolar que se manifiesta como hemoptisis puede presentarse como un componente de la enfermedad anti GBM.

Los niveles de creatinina sérica y el uroanálisis deben obtenerse antes del inicio del tratamiento y, a partir de entonces, en intervalos mensuales hasta 48 meses después de la última infusión. La observación de los cambios clínicamente significativos desde el inicio en la creatinina sérica, la hematuria inexplicable y/o la proteinuria, debe indicar la necesidad de una mayor evaluación de las nefropatías, incluida la derivación a un especialista. La detección y el tratamiento precoz de las nefropatías pueden disminuir el riesgo de resultados deficientes.

Se desconoce el riesgo potencial asociado con el reinicio del tratamiento con Lemtrada después de la aparición de las nefropatías.

Trastornos tiroideos

Desórdenes endocrinos que incluyen desórdenes autoinmunes de la tiroides en 36,8 % de los pacientes tratados con 12 mg de Lemtrada en ensayos clínicos de MS a lo largo de una mediana de 6.1 años (máximo 12 años) de seguimiento después de la primera exposición a Lemtrada. Los trastornos autoinmunes de la tiroides observados incluyeron hipertiroidismo o hipotiroidismo. La mayoría de los eventos fueron de gravedad leve a moderada. Ocurrieron eventos endocrinos graves en 4.4% de los pacientes, mientras que se observó enfermedad de Basedow (también conocida como enfermedad de Graves), hipertiroidismo, hipotiroidismo, tiroiditis autoinmune, y goitre en más de 1 paciente. La mayoría de los eventos tiroideos se trataron con terapia médica convencional. Sin embargo, algunos pacientes requirieron intervención quirúrgica.

En los ensayos clínicos, se permitió que los pacientes que habían desarrollado acontecimientos tiroideos volvieran a recibir tratamiento con Lemtrada. Aproximadamente el 5% de los pacientes de la población estudiada desarrollaron un evento adverso tiroideo durante el año de seguimiento al inicio del tratamiento de alemtuzumab y volvieron a recibir el tratamiento. La mayoría de estos pacientes que volvieron a recibir el tratamiento no experimentaron un empeoramiento de la intensidad de los trastornos tiroideos.

Deben obtenerse pruebas de función tiroidea (TFT), tales como niveles de la hormona estimulante de la tiroides (TSH), antes del inicio del tratamiento y cada 3 meses en adelante, hasta 48 meses después de la última infusión.

La enfermedad de la tiroides conlleva riesgos especiales en las mujeres que están embarazadas

Citopenias

Con poca frecuencia se han informado sospechas de citopenias autoinmunes, tales como neutropenia, anemia hemolítica y pancitopenia en pacientes que participan en ensayos clínicos sobre MS. Los resultados del CBC deben usarse para monitorear las citopenias.

Si se confirma una citopenia, debe iniciarse de inmediato la intervención médica que corresponda, incluida la derivación a un especialista.

Reacciones asociadas a la infusión:

En los ensayos clínicos, se definieron las reacciones asociadas a la infusión (RAI) como cualquier evento adverso que ocurre durante o dentro de las 24 horas de realizada la infusión de Lemtrada. La mayoría de los pacientes tratados con Lemtrada en ensayos clínicos sobre MS experimentaron RAI de leves a moderadas durante y/o hasta 24 horas después de la administración de 12 mg de Lemtrada. La incidencia de RAI fue mayor en el ciclo 1 que en los ciclos posteriores. A través de todo el seguimiento disponible, incluidos los pacientes que recibieron ciclos de tratamiento adicionales, los RAI más comunes incluyeron: dolor de cabeza, sarpullido, pirexia, náuseas, urticaria, prurito, insomnio, escalofríos, rubefacción, fatiga, disnea, disgeusia, malestar en el pecho, sarpullido generalizado, taquicardia, bradicardia, dispepsia, mareos, y dolor.

En el 3 % de los pacientes se incluyeron reacciones graves, incluidos casos de pirexia, urticaria, taquicardia, fibrilación auricular, náuseas, malestar en el pecho e hipotensión. Además, se ha informado anafilaxia en forma poco frecuente.

Se recomienda que los pacientes sean medicados previamente con corticosteroides, inmediatamente antes del inicio de la infusión de Lemtrada.

durante los 3 primeros días de cualquier ciclo de tratamiento para mitigar los efectos de las reacciones a la infusión. En ensayos clínicos, los pacientes fueron tratados previamente con 1.000 mg de metilprednisolona, durante los primeros 3 días de cada ciclo de tratamiento con Lemtrada. También podría considerarse el tratamiento previo con antihistamínicos y/o antipiréticos, antes de la administración de Lemtrada. La mayoría de los pacientes en estudios clínicos controlados recibieron antihistamínicos y/o antipiréticos, antes de al menos 1 infusión de Lemtrada. Los pacientes pueden presentar RAI a pesar del tratamiento previo. Se recomienda observar si aparecen reacciones a la infusión durante 2 horas después de cada infusión de Lemtrada. Los médicos deben conocer el historial cardíaco del paciente ya que las reacciones asociadas a la infusión pueden incluir síntomas cardíacos como taquicardia. Si se presenta una RAI, se debe proporcionar el tratamiento sintomático correspondiente, según sea necesario. Si la infusión no es bien tolerada, se puede extender la duración de la infusión. Si se producen reacciones graves a la infusión, se debe considerar la interrupción inmediata de la infusión IV. Se debe disponer de recursos para el manejo de las reacciones graves o de anafilaxia.

Infecciones

Se produjeron infecciones en el 71 % de los pacientes tratados con 12 mg de Lemtrada, en comparación con el 53 % de los pacientes tratados con Rebif® (interferón beta-1^a [IFNB-1a]) en ensayos clínicos controlados sobre MS, con duraciones de hasta 2 años y fueron de gravedad predominantemente leve a moderada. Las infecciones que se produjeron más a menudo en pacientes tratados con Lemtrada que en pacientes tratados con IFNB-1a incluyeron: nasofaringitis, infección de las vías urinarias, infección de las vías respiratorias superiores, sinusitis, herpes bucal, influenza y bronquitis. En ensayos clínicos controlados sobre MS, se observaron infecciones graves en el 2,7 % de los pacientes tratados con Lemtrada, en comparación con el 1,0 % de los pacientes tratados con IFNB-1a. Las infecciones graves en el grupo con Lemtrada incluyeron: apendicitis, gastroenteritis, neumonía, herpes zóster e infección de los dientes. Las infecciones generalmente fueron de duración normal y se resolvieron después del tratamiento médico convencional.

La tasa anual acumulada de infecciones fue de 0,99 a través de una mediana de 6,1 años (máximo 12 años) de seguimiento de la primera exposición a Lemtrada, en comparación con 1,27 en ensayos clínicos controlados.

Infecciones graves del virus de la varicela zóster, incluida la reactivación de la varicelaprimaria y la varicela zóster, se han producido más a menudo en pacientes tratados con 12 mg de Lemtrada (0,3 %) en ensayos clínicos, en comparación con IFNB-1a (0 %).

También se ha informado infección del virus del papiloma humano (human papiloma virus, HPV) cervical, incluida la displasia cervical, en pacientes tratados con 12 mg de Lemtrada (2 %). Se recomienda que las pacientes se realicen el examen de detección de HPV en forma anual.

Se ha informado tuberculosis en los pacientes tratados con Lemtrada e IFNB-1^a en ensayos clínicos controlados. Se ha informado tuberculosis activa y latente en el 0,3 % de los pacientes tratados con Lemtrada, con más frecuencia en regiones endémicas. Antes del inicio de Lemtrada, se debe realizar el examen de detección de tuberculosis de acuerdo con las pautas locales.

Se observaron infecciones fúngicas superficiales, especialmente candidiasis oral y vaginal, más comúnmente en pacientes tratados con Lemtrada (12 %) que en pacientes tratados con IFNB-1a (3 %) en ensayos clínicos controlados de MS.

Se ha informado de meningitis por Listeria en los pacientes tratados con Lemtrada. La duración del riesgo incrementado para meningitis por Listeria no es clara, aunque los casos de meningitis por Listeria generalmente ocurrieron entre el mes 1 de tratamiento con alemtuzumab. A menos que se trate, la infección por listeria puede conducir a una morbilidad o mortalidad significativa. Los pacientes deben evitar o cocinar adecuadamente los alimentos que sean fuentes potenciales de Listeria monocytogenes.

Los médicos deben considerar retrasar el inicio de la administración de Lemtrada en pacientes con infección activa hasta que la infección esté completamente controlada.

Debe iniciarse profilaxis con un agente oral antiherpes a partir del primer día del tratamiento de Lemtrada y continuar por un mínimo de 1 mes, después de cada ciclo de tratamiento.

Lemtrada no se ha administrado para el tratamiento de MS de forma concomitante con terapias antineoplásicas o inmunosupresoras. El uso concomitante de Lemtrada con cualquiera de estas terapias puede aumentar el riesgo de inmunosupresión.

No hay datos disponibles acerca de la asociación de Lemtrada con la reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) o el virus de hepatitis C (VHC), ya que los pacientes con signos de infecciones activas o crónicas fueron excluidos de los ensayos clínicos. Debe considerarse la realización de exámenes de detección en pacientes con alto riesgo de infección de VHB y/o VHC antes del inicio de Lemtrada, y se debe ejercer precaución al recetar Lemtrada a pacientes identificados como portadores de VHB y/o VHC, ya que estos pacientes pueden

tener riesgo de daño hepático irreversible relacionado con la reactivación potencial del virus como consecuencia de sus estados preexistentes.

Neumonitis

Se ha notificado neumonitis en pacientes tratados con Lemtrada. La mayoría de los casos ocurrieron en el primer mes después del tratamiento con Lemtrada. Se debe aconsejar a los pacientes que reporten síntomas de neumonitis, que pueden incluir dificultad para respirar, tos, sibilancias, dolor torácico u opresión y hemoptisis.

Anticoncepción

Se observó transferencia a la placenta y actividad farmacológica de Lemtrada en ratones durante la gestación y después del parto. Las mujeres fértiles deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento, y durante 4 meses después del ciclo de tratamiento con Lemtrada.

Vacunas

Se recomienda que los pacientes hayan completado los requisitos de vacunación locales, al menos 6 semanas antes del tratamiento con Lemtrada. No se ha estudiado la capacidad de generar una respuesta inmune a cualquier vacuna después del tratamiento con Lemtrada.

No se ha estudiado formalmente la seguridad de la inmunización con virus vivos después de un ciclo de tratamiento con Lemtrada en ensayos clínicos controlados sobre MS y no se deben administrar estas vacunas a pacientes con MS que han recibido un ciclo de Lemtrada recientemente.

Vacunación/prueba del anticuerpo del virus de la varicela zóster Al igual que con cualquier fármaco inmunomodulador, antes de iniciar un ciclo de tratamiento con Lemtrada, se deben realizar análisis a los pacientes sin historial de varicela o sin vacunación contra el virus de la varicela zóster (VVZ) para detectar anticuerpos contra el VVZ. Debe considerarse la vacunación contra el VVZ en pacientes que obtuvieron resultados negativos en el análisis de anticuerpos antes del inicio del tratamiento con Lemtrada. Para permitir que se produzca el efecto completo de la vacunación de VVZ, posponga el tratamiento con Lemtrada por 6 semanas después de la vacunación

Pruebas de laboratorio útiles para el control de los pacientes

Deben realizarse pruebas de laboratorio a intervalos periódicos durante 48 meses después del último ciclo de tratamiento con Lemtrada para controlar la aparición de signos precoces de enfermedad autoinmune:

- CBC con diferencial (previo al inicio del tratamiento y a intervalos mensuales a partir de entonces)
- Niveles de creatinina sérica (antes del inicio de tratamiento y a intervalos mensuales a partir de entonces)
- Uroanálisis (antes del inicio del tratamiento y a intervalos mensuales a partir de entonces)
- Prueba de función de la tiroides, como el nivel de TSH (antes del inicio del tratamiento y cada 3 meses a partir de entonces)

Efectos en la capacidad para conducir y manejar maquinaria pesada
No se han realizado estudios sobre los efectos de alemtuzumab en la capacidad para conducir y manejar máquinas.

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:

- Nueva Dosificación
- Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias
- Inserto e Información Para Prescribir Lemtrada Versión actualizada IPP-Inserto versión 4 según CCDS versión 5+6 LRC de 16 de Enero de 2017 y 09 de Marzo de 2017 Revisión local de Mayo de 2017

Nueva Dosificación:

Dosificación y método de administración

La dosis recomendada de Lemtrada es 12 mg/día administrado a través de infusión IV para 2 o más ciclos de tratamiento.

Tratamiento inicial de dos ciclos

- Primer ciclo de tratamiento de tratamiento: 12 mg/día durante 5 días consecutivos (60 mg de dosis total)
- Segundo ciclo de tratamiento: 12 mg/día durante 3 días consecutivos (36 mg de dosis total) administrados por 12 meses después del primer ciclo de tratamiento.

Otros ciclos de tratamiento necesarios

- Tercer o 4 ciclo: 12mg/día por tres días consecutivos (dosis total de 36mg) administrados al menos 12 meses después del ciclo de tratamiento previo en pacientes con actividad de la enfermedad esclerosis múltiple diagnosticada por características clínicas o de imagen.

Lemtrada debe ser administrado mediante infusión IV, durante un período de aproximadamente 4 horas. Para la administración IV, retire 1,2 ml del vial de Lemtrada e inyéctelo en 100 ml de cloruro de sodio estéril USP/Ph. Eur. al 0,9 % o glucosa/dextrosa al 5 % en agua USP/Ph. Eur. Invierta suavemente la bolsa para mezclar la solución.

Lemtrada no contiene conservantes antimicrobianos y, por lo tanto, se debe tener precaución de asegurar la esterilidad de la solución preparada. Cada vial está previsto solo para un único uso.

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:

Nuevas Contraindicaciones

Lemtrada está contraindicado:

- En pacientes con hipersensibilidad conocida de tipo 1 o reacciones anafilácticas al principio activo o a cualquiera de los excipientes;
- En pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humano (VIH).

Nuevas Advertencias y precauciones de uso:

Antes del tratamiento, el paciente deberá recibir información educativa e informarse de los riesgos y los beneficios, así como de la necesidad de comprometerse a seguir desde el inicio del tratamiento hasta los 48 meses después de la última administración del segundo ciclo de Lemtrada. Si un ciclo adicional es administrado, Continuar el seguimiento de seguridad hasta 48 meses después de la última infusión. Se deberá recordar al paciente el permanecer vigilante para los síntomas que puede experimentar y buscar ayuda médica inmediata si lo requiere.

Autoinmunidad

El tratamiento con Lemtrada puede provocar la formación de autoanticuerpos y aumentar el riesgo de afecciones autoinmunes, entre ellas púrpura trombocitopénica inmunitaria (PTI), trastornos de la tiroides o, con poca frecuencia, nefropatías (p. ej., la enfermedad de la membrana basal antiglomerular).

Púrpura trombocitopénica inmunitaria

Se han observado eventos graves de PTI en 12 (1 %) de pacientes tratados con Lemtrada, en ensayos clínicos controlados sobre esclerosis múltiple (correspondiente a una tasa anualizada de 0.0047 Eventos/paciente/año).

En un ensayo clínico controlado en pacientes con EM, un paciente desarrolló ITP que no fue reconocido antes de la implementación de los requisitos mensuales de monitorización de la sangre y murió de hemorragia intracerebral. Se han observado 12 episodios graves adicionales de ITP a través de una mediana de 6,1 años (máximo 12 años) de seguimiento (tasa acumulada anual de 0,0028 eventos / paciente / año)

El inicio de la PTI se produjo, en general, entre 14 y 36 meses después de la primera exposición a Lemtrada.

Se deben obtener recuentos sanguíneos completos (complete blood counts, CBC) con diferencial, antes del inicio del tratamiento, y a intervalos mensuales a partir de entonces, hasta 48 meses después de la última infusión. Si se sospecha PTI, se debe obtener un CBC en forma inmediata. Si se confirma el inicio de PTI, debe iniciarse la intervención médica que corresponda, incluida la derivación a un especialista. Los datos de ensayos clínicos sobre MS han mostrado que el cumplimiento de los requisitos de monitoreo de sangre y la educación relacionada con los signos y síntomas de PTI, han llevado a la detección y al tratamiento precoz de PTI, y la mayoría de los casos responden a la terapia médica de primera línea.

Se desconoce el riesgo potencial asociado con reiniciar el tratamiento con Lemtrada después de la aparición de PTI.

Nefropatías

Se han observado nefropatías, incluida la enfermedad de la membrana basal antiglomerular (anti GBM) en 6 (0.04%) de los pacientes en ensayos clínicos sobre MS a lo largo de una mediana de 6,1 años (máximo 12 años) de seguimiento y, por lo general, ocurrieron dentro de los 39 meses después de la última administración de Lemtrada. En los ensayos clínicos, se han observado 2 casos de enfermedad anti GBM¹⁷. Ambos casos fueron graves y se identificaron en forma precoz mediante el monitoreo clínico y de laboratorio, y tuvieron un resultado positivo después del tratamiento.

Las manifestaciones clínicas de nefropatía pueden incluir elevación de creatinina sérica, hematuria y/o proteinuria. Aunque no se observó en ensayos clínicos, la hemorragia alveolar que se manifiesta como hemoptisis puede presentarse como un componente de la enfermedad anti GBM.

Los niveles de creatinina sérica y el uroanálisis deben obtenerse antes del inicio del tratamiento y, a partir de entonces, en intervalos mensuales hasta 48 meses después de la última infusión. La observación de los cambios clínicamente significativos desde el inicio en la creatinina sérica, la

hematuria inexplicable y/o la proteinuria, debe indicar la necesidad de una mayor evaluación de las nefropatías, incluida la derivación a un especialista. La detección y el tratamiento precoz de las nefropatías pueden disminuir el riesgo de resultados deficientes.

Se desconoce el riesgo potencial asociado con el reinicio del tratamiento con Lemtrada después de la aparición de las nefropatías.

Trastornos tiroideos

Desórdenes endocrinos que incluyen desórdenes autoinmunes de la tiroides en 36,8 % de los pacientes tratados con 12 mg de Lemtrada en ensayos clínicos de MS a lo largo de una mediana de 6.1 años (máximo 12 años) de seguimiento después de la primera exposición a Lemtrada. Los trastornos autoinmunes de la tiroides observados incluyeron hipertiroidismo o hipotiroidismo. La mayoría de los eventos fueron de gravedad leve a moderada. Ocurrieron eventos endocrinos graves en 4.4% de los pacientes, mientras que se observó enfermedad de Basedow (también conocida como enfermedad de Graves), hipertiroidismo, hipotiroidismo, tiroiditis autoinmune, y goitre en más de 1 paciente. La mayoría de los eventos tiroideos se trataron con terapia médica convencional. Sin embargo, algunos pacientes requirieron intervención quirúrgica.

En los ensayos clínicos, se permitió que los pacientes que habían desarrollado acontecimientos tiroideos volvieran a recibir tratamiento con Lemtrada. Aproximadamente el 5% de los pacientes de la población estudiada desarrollaron un evento adverso tiroideo durante el año de seguimiento al inicio del tratamiento de alemtuzumab y volvieron a recibir el tratamiento. La mayoría de estos pacientes que volvieron a recibir el tratamiento no experimentaron un empeoramiento de la intensidad de los trastornos tiroideos.

Deben obtenerse pruebas de función tiroidea (TFT), tales como niveles de la hormona estimulante de la tiroides (TSH), antes del inicio del tratamiento y cada 3 meses en adelante, hasta 48 meses después de la última infusión.

La enfermedad de la tiroides conlleva riesgos especiales en las mujeres que están embarazadas

Citopenias

Con poca frecuencia se han informado sospechas de citopenias autoinmunes, tales como neutropenia, anemia hemolítica y pancitopenia en pacientes que participan en ensayos clínicos sobre MS. Los resultados del CBC deben usarse para monitorear las citopenias.

Si se confirma una citopenia, debe iniciarse de inmediato la intervención médica que corresponda, incluida la derivación a un especialista.

Reacciones asociadas a la infusión:

En los ensayos clínicos, se definieron las reacciones asociadas a la infusión (RAI) como cualquier evento adverso que ocurre durante o dentro de las 24 horas de realizada la infusión de Lemtrada. La mayoría de los pacientes tratados con Lemtrada en ensayos clínicos sobre MS experimentaron RAI de leves a moderadas durante y/o hasta 24 horas después de la administración de 12 mg de Lemtrada. La incidencia de RAI fue mayor en el ciclo 1 que en los ciclos posteriores. A través de todo el seguimiento disponible, incluidos los pacientes que recibieron ciclos de tratamiento adicionales, los RAI más comunes incluyeron: dolor de cabeza, sarpullido, pirexia, náuseas, urticaria, prurito, insomnio, escalofríos, rubefacción, fatiga, disnea, disgeusia, malestar en el pecho, sarpullido generalizado, taquicardia, bradicardia, dispepsia, mareos, y dolor.

En el 3 % de los pacientes se incluyeron reacciones graves, incluidos casos de pirexia, urticaria, taquicardia, fibrilación auricular, náuseas, malestar en el pecho e hipotensión. Además, se ha informado anafilaxia en forma poco frecuente.

Se recomienda que los pacientes sean medicados previamente con corticosteroides, inmediatamente antes del inicio de la infusión de Lemtrada durante los 3 primeros días de cualquier ciclo de tratamiento para mitigar los efectos de las reacciones a la infusión. En ensayos clínicos, los pacientes fueron tratados previamente con 1.000 mg de metilprednisolona, durante los primeros 3 días de cada ciclo de tratamiento con Lemtrada. También podría considerarse el tratamiento previo con antihistamínicos y/o antipiréticos, antes de la administración de Lemtrada. La mayoría de los pacientes en estudios clínicos controlados recibieron antihistamínicos y/o antipiréticos, antes de al menos 1 infusión de Lemtrada. Los pacientes pueden presentar RAI a pesar del tratamiento previo. Se recomienda observar si aparecen reacciones a la infusión durante 2 horas después de cada infusión de Lemtrada. Los médicos deben conocer el historial cardíaco del paciente ya que las reacciones asociadas a la infusión pueden incluir síntomas cardíacos como taquicardia. Si se presenta una RAI, se debe proporcionar el tratamiento sintomático correspondiente, según sea necesario. Si la infusión no es bien tolerada, se puede extender la duración de la infusión. Si se producen reacciones graves a la infusión, se debe considerar la interrupción inmediata de la infusión IV. Se debe disponer de recursos para el manejo de las reacciones graves o de anafilaxia.

Infecciones

Se produjeron infecciones en el 71 % de los pacientes tratados con 12 mg de Lemtrada, en comparación con el 53 % de los pacientes tratados con Rebif® (interferón beta-1^a [IFNB-1a]) en ensayos clínicos controlados sobre MS, con duraciones de hasta 2 años y fueron de gravedad predominantemente leve a moderada. Las infecciones que se produjeron más a menudo en pacientes tratados con Lemtrada que en pacientes tratados con IFNB-1a incluyeron: nasofaringitis, infección de las vías urinarias, infección de las vías respiratorias superiores, sinusitis, herpes bucal, influenza y bronquitis. En ensayos clínicos controlados sobre MS, se observaron infecciones graves en el 2,7 % de los pacientes tratados con Lemtrada, en comparación con el 1,0 % de los pacientes tratados con IFNB-1a. Las infecciones graves en el grupo con Lemtrada incluyeron: apendicitis, gastroenteritis, neumonía, herpes zóster e infección de los dientes. Las infecciones generalmente fueron de duración normal y se resolvieron después del tratamiento médico convencional.

La tasa anual acumulada de infecciones fue de 0,99 a través de una mediana de 6,1 años (máximo 12 años) de seguimiento de la primera exposición a Lemtrada, en comparación con 1,27 en ensayos clínicos controlados.

Infecciones graves del virus de la varicela zóster, incluida la reactivación de la varicelaprimaria y la varicela zóster, se han producido más a menudo en pacientes tratados con 12 mg de Lemtrada (0,3 %) en ensayos clínicos, en comparación con IFNB-1a (0 %).

También se ha informado infección del virus del papiloma humano (human papiloma virus, HPV) cervical, incluida la displasia cervical, en pacientes tratados con 12 mg de Lemtrada (2 %). Se recomienda que las pacientes se realicen el examen de detección de HPV en forma anual.

Se ha informado tuberculosis en los pacientes tratados con Lemtrada e IFNB-1^a en ensayos clínicos controlados. Se ha informado tuberculosis activa y latente en el 0,3 % de los pacientes tratados con Lemtrada, con más frecuencia en regiones endémicas. Antes del inicio de Lemtrada, se debe realizar el examen de detección de tuberculosis de acuerdo con las pautas locales.

Se observaron infecciones fúngicas superficiales, especialmente candidiasis oral y vaginal, más comúnmente en pacientes tratados con Lemtrada (12 %) que en pacientes tratados con IFNB-1a (3 %) en ensayos clínicos controlados de MS.

Se ha informado de meningitis por *Listeria* en los pacientes tratados con Lemtrada. La duración del riesgo incrementado para meningitis por *Listeria* no es clara, aunque los casos de meningitis por *Listeria* generalmente ocurrieron entre el mes 1 de tratamiento con alemtuzumab. A menos que se trate, la infección por *Listeria* puede conducir a una morbilidad o mortalidad significativa. Los pacientes deben evitar o cocinar adecuadamente los alimentos que sean fuentes potenciales de *Listeria monocytogenes*.

Los médicos deben considerar retrasar el inicio de la administración de Lemtrada en pacientes con infección activa hasta que la infección esté completamente controlada.

Debe iniciarse profilaxis con un agente oral antiherpes a partir del primer día del tratamiento de Lemtrada y continuar por un mínimo de 1 mes, después de cada ciclo de tratamiento.

Lemtrada no se ha administrado para el tratamiento de MS de forma concomitante con terapias antineoplásicas o inmunosupresoras. El uso concomitante de Lemtrada con cualquiera de estas terapias puede aumentar el riesgo de inmunosupresión.

No hay datos disponibles acerca de la asociación de Lemtrada con la reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) o el virus de hepatitis C (VHC), ya que los pacientes con signos de infecciones activas o crónicas fueron excluidos de los ensayos clínicos. Debe considerarse la realización de exámenes de detección en pacientes con alto riesgo de infección de VHB y/o VHC antes del inicio de Lemtrada, y se debe ejercer precaución al recetar Lemtrada a pacientes identificados como portadores de VHB y/o VHC, ya que estos pacientes pueden tener riesgo de daño hepático irreversible relacionado con la reactivación potencial del virus como consecuencia de sus estados preexistentes.

Neumonitis

Se ha notificado neumonitis en pacientes tratados con Lemtrada. La mayoría de los casos ocurrieron en el primer mes después del tratamiento con Lemtrada. Se debe aconsejar a los pacientes que reporten síntomas de neumonitis, que pueden incluir dificultad para respirar, tos, sibilancias, dolor torácico u opresión y hemoptisis.

Anticoncepción

Se observó transferencia a la placenta y actividad farmacológica de Lemtrada en ratones durante la gestación y después del parto. Las mujeres

fértiles deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento, y durante 4 meses después del ciclo de tratamiento con Lemtrada.

Vacunas

Se recomienda que los pacientes hayan completado los requisitos de vacunación locales, al menos 6 semanas antes del tratamiento con Lemtrada. No se ha estudiado la capacidad de generar una respuesta inmune a cualquier vacuna después del tratamiento con Lemtrada.

No se ha estudiado formalmente la seguridad de la inmunización con virus vivos después de un ciclo de tratamiento con Lemtrada en ensayos clínicos controlados sobre MS y no se deben administrar estas vacunas a pacientes con MS que han recibido un ciclo de Lemtrada recientemente.

Vacunación/prueba del anticuerpo del virus de la varicela zóster Al igual que con cualquier fármaco inmunomodulador, antes de iniciar un ciclo de tratamiento con Lemtrada, se deben realizar análisis a los pacientes sin historial de varicela o sin vacunación contra el virus de la varicela zóster (VVZ) para detectar anticuerpos contra el VVZ. Debe considerarse la vacunación contra el VVZ en pacientes que obtuvieron resultados negativos en el análisis de anticuerpos antes del inicio del tratamiento con Lemtrada. Para permitir que se produzca el efecto completo de la vacunación de VVZ, posponga el tratamiento con Lemtrada por 6 semanas después de la vacunación

Pruebas de laboratorio útiles para el control de los pacientes

Deben realizarse pruebas de laboratorio a intervalos periódicos durante 48 meses después del último ciclo de tratamiento con Lemtrada para controlar la aparición de signos precoces de enfermedad autoinmune:

- CBC con diferencial (previo al inicio del tratamiento y a intervalos mensuales a partir de entonces)
- Niveles de creatinina sérica (antes del inicio de tratamiento y a intervalos mensuales a partir de entonces)
- Uroanálisis (antes del inicio del tratamiento y a intervalos mensuales a partir de entonces)
- Prueba de función de la tiroides, como el nivel de TSH (antes del inicio del tratamiento y cada 3 meses a partir de entonces)

Efectos en la capacidad para conducir y manejar maquinaria pesada

No se han realizado estudios sobre los efectos de alemtuzumab en la capacidad para conducir y manejar máquinas.

3.1.9.2. HUMULIN ® 70/30
HUMULIN ® N SUSPENSIÓN INYECTABLE
HUMULIN R ® SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 46571/ 27190/ 27191
Radicado : 2017070644/ 2017070647/ 2017070649
Fecha : 19/05/2017
Interesado : Eli Lilly Interamérica Inc.

Composición:

- Humulin 70/30: Cada mL contiene 70UI de insulina isofana humana (origen ADN recombinante) y 30UI de insulina Humana (origen ADN recombinante)
- Humulin N: Cada mL contiene 100 UI de Insulina Zinc isofana humana (origen ADN recombinante)
- Humulin R: Cada mL contiene 100 UI de insulina humana (origen ADN recombinante)

Forma Farmacéutica: Suspensión Inyectable

Indicaciones:

Humulin está indicada para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus que requieren insulina para el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa.

Contraindicaciones:

Humulin está contraindicado durante los episodios de hipoglucemia. Humulin está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la insulina humana o a cualquiera de los excipientes de la fórmula.

El interesado solicita ante la Sala Especializada de medicamentos y productos biológicos de la comisión revisora la aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Modificación de Dosificación
- Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias
- Modificación de Reacciones Adversas e interacciones medicamentosas
- Inserto Humulin presentación cartuchos: CDS05FEB15 PTC v3.0 (23Mar17)
- Inserto Humulin presentación Kwikpen: CDS05FEB15 PTC v3.0 (03Apr17)
- Inserto Humulin Vial: CDS19NOV10 PTC v3.0 (29Mar17)
- Manual de usuario Humulin N Kwikpen versión: CDL03MAR16 PTC v1.0

(16Feb17)

Nueva Dosificación:

Posología y Forma de Administración Para Humulin N - Kwikpen:

La dosis debe ser determinada por el médico de acuerdo a los requerimientos del paciente.

Población pediátrica

No se dispone de datos.

Forma de Administración Humulin N Kwikpen:

Humulin® N KwikPen se debe administrar por inyección subcutánea. Esta formulación no se debe administrar por vía intravenosa.

La administración subcutánea se debe realizar en la zona superior de los brazos, muslos, nalgas o abdomen. La utilización de estas zonas de inyección debe alternarse, de tal forma que un mismo lugar de inyección no se utilice más de una vez al mes aproximadamente.

Hay que tomar precauciones cuando se inyecte cualquier preparación de Humulin® para tener la seguridad de no haber penetrado un vaso sanguíneo. Después de la inyección de insulina, no debe realizarse masaje en la zona de inyección. Se debe enseñar a los pacientes las técnicas de inyección correctas. En la Información al Paciente se incluyen instrucciones sobre cómo inyectar la insulina.

Posología y Forma de Administración para Humulin N y Humulin 70/30 Cartuchos: Posología

La dosis debe ser determinada por el médico, según los requerimientos del paciente.

Población pediátrica:

No se dispone de datos.

Forma de administración

Humulin® R debe ser administrada por inyección subcutánea. También puede ser administrada por vía intravenosa.

Humulin® N y Humulin® 70/30 se deben administrar por inyección subcutánea. Estas formulaciones no se deben administrar por vía intravenosa.

La administración subcutánea se debe realizar en la zona superior de los brazos, muslos, nalgas o abdomen. La utilización de estas zonas de inyección debe alternarse, de tal forma que un mismo lugar de inyección no se utilice más de una vez al mes aproximadamente.

Hay que tomar precauciones cuando se inyecte cualquier preparación de Humulin® para tener la seguridad de no haber penetrado un vaso sanguíneo. Después de cualquiera inyección de insulina, no debe realizarse masaje en la zona de inyección. Se debe enseñar a los pacientes las técnicas de inyección correctas.

Humulin® 70/30: La formulación de mezcla de Humulin® 70/30 es una mezcla preestablecida de insulina humana e insulina humana isofana diseñada para evitar que el paciente tenga que mezclar las preparaciones de insulina. El tratamiento de cada paciente se debe basar en sus necesidades metabólicas individuales. En la Información al Paciente se incluyen instrucciones sobre cómo inyectar la insulina

Posología y Forma de Administración Humulin N y R Viales:

Posología

La dosis debe ser determinada por el médico, según los requerimientos del paciente.

Población pediátrica:

No se dispone de datos.

Forma de administración

Humulin® R debe ser administrada por inyección subcutánea. También puede ser administrada por vía intravenosa.

Humulin® N y Humulin® 70/30 se deben administrar por inyección subcutánea. Estas formulaciones no se deben administrar por vía intravenosa.

La administración subcutánea se debe realizar en la zona superior de los brazos, muslos, nalgas o abdomen. La utilización de estas zonas de inyección debe alternarse, de tal forma que un mismo lugar de inyección no se utilice más de una vez al mes aproximadamente.

Hay que tomar precauciones cuando se inyecte cualquier preparación de Humulin® para tener la seguridad de no haber penetrado un vaso sanguíneo. Después de la inyección de insulina, no debe realizarse masaje en la zona de inyección. Se debe enseñar a los pacientes las técnicas de inyección correctas.

Humulin® R y Humulin® N: Se puede administrar Humulin® N en combinación con Humulin® R

Humulin® 70/30: La formulación de mezcla de Humulin® 70/30 es una mezcla preestablecida de insulina humana e insulina humana isofana diseñada para evitar que el paciente tenga que mezclar las preparaciones de insulina. El tratamiento de cada paciente se debe basar en sus necesidades metabólicas individuales.

En la Información al Paciente se incluyen instrucciones sobre cómo inyectar la insulina.

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:

Nuevas Contraindicaciones

- Hipoglucemia.
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección Fórmula Cualitativa, a menos que forme parte de un programa de desensibilización.
- Bajo ninguna circunstancia se deberá utilizar por vía intravenosa otra formulación de Humulin® que no sea Humulin® R.

Nuevas advertencias y precauciones especiales de uso:

La decisión de modificar el tipo o marca de insulina administrada a un paciente, se debe tomar bajo estricta supervisión médica. Los cambios en la concentración, nombre comercial (fabricante), tipo (soluble, isofana, mezcla), especies (animal, humana, análogo de insulina humana) y/o método de fabricación (técnicas de ADN recombinante frente a insulina de origen animal) pueden dar lugar a la necesidad de un cambio en la dosis.

Algunos pacientes tratados con insulina humana pueden requerir un cambio en la dosis con respecto a la utilizada con insulinas de origen animal. Si fuese necesario hacer algún ajuste éste podría producirse con la primera dosis o durante las primeras semanas o meses.

Algunos pacientes que han experimentado reacciones hipoglucémicas tras el cambio a insulina humana, han comunicado que los síntomas tempranos de alarma fueron menos pronunciados o diferentes de los que experimentaban con su insulina animal previa. Los pacientes cuyo control glucémico esté muy mejorado, por ejemplo mediante pauta insulínica intensificada, pueden perder alguno o todos los síntomas de alarma de hipoglucemia; por ello, se les debe avisar convenientemente. Otras condiciones que pueden hacer que los síntomas de alarma iniciales de hipoglucemia sean diferentes o menos pronunciados son diabetes de larga duración, afectación neurológica de origen diabético o fármacos como por ejemplo los beta bloqueantes. La falta de corrección de las reacciones hipoglucémicas o hiperglucémicas puede ser causa de pérdida del conocimiento, coma o muerte.

El uso de dosis que no sean adecuadas o la discontinuación del tratamiento, especialmente en diabéticos insulino-dependientes, puede conducir a hiperglucemia y cetoacidosis diabética; ambas condiciones son potencialmente letales.

El tratamiento con insulina humana puede causar la formación de anticuerpos, aunque los títulos de anticuerpos son inferiores a los producidos por insulinas animales purificadas.

Los requerimientos de insulina pueden cambiar significativamente en presencia de una enfermedad de las glándulas adrenales, tiroidea o pituitaria y en presencia de deterioro renal o hepático.

Los requerimientos de insulina pueden aumentar debido a una enfermedad o a alteraciones emocionales.

También puede ser necesario un ajuste de la dosis de insulina si los pacientes cambian la intensidad de su actividad física o modifican su dieta habitual.

Combinación de insulina humana con tiazolidinedionas (p. ej. pioglitazona)
Se han notificado casos de falla cardíaca cuando se utilizaron tiazolidinedionas en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo para desarrollar una falla cardíaca. Esto deberá tenerse en cuenta si se considera un tratamiento con la combinación de tiazolidinedionas e insulina humana. Si se utiliza ésta combinación, se deben observar los signos y síntomas de falla cardíaca, aumento de peso y edema en los pacientes. Se debe discontinuar el tratamiento con tiazolidinedionas si ocurre cualquier deterioro en los síntomas cardíacos.

Instrucciones de uso y manipulación

Para evitar la posible transmisión de enfermedad, cada cartucho debe ser utilizado por un solo paciente, incluso si se cambia la aguja en el inyector (dispositivo).

Fertilidad, embarazo y lactancia

Es esencial mantener un buen control de las pacientes tratadas con insulina (diabetes insulino-dependiente o diabetes gestacional), a lo largo de todo el embarazo. Los requerimientos de insulina habitualmente disminuyen durante el primer trimestre y se incrementan durante el segundo y tercer trimestre. Debe aconsejarse a las pacientes con diabetes que informen a sus médicos si están embarazadas o si piensan quedar embarazadas.

Una cuidadosa monitorización del control glucémico, así como de la salud en general, son esenciales en mujeres embarazadas con diabetes.

Las pacientes con diabetes durante el periodo de lactancia, pueden requerir un ajuste de la dosis de insulina y/o de la dieta.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La capacidad de concentración y de reacción de los pacientes diabéticos puede verse afectada por una hipoglucemia. Esto puede ser causa de riesgo en situaciones que precisen un estado especial de alerta (como el conducir automóviles o manejar maquinaria).

Debe advertirse a los pacientes que extremen las precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen, esto es particularmente importante en aquellos pacientes con una capacidad para percibir los síntomas de una hipoglucemia reducida o nula, o que padecen episodios frecuentes de hipoglucemia. Se considerará la conveniencia de conducir en estas circunstancias.

Nuevas Reacciones Adversas e Interacciones Farmacológicas:

Reacciones Adversas

La hipoglucemia es la reacción adversa que con más frecuencia puede sufrir un paciente diabético durante la terapia con insulina. Una hipoglucemia grave puede conducir a la pérdida del conocimiento y, en casos extremos, muerte. No se presenta una frecuencia específica para la hipoglucemia dado que la hipoglucemia es el resultado tanto de la dosis de insulina como de otros factores, por ejemplo, la dieta o la cantidad de ejercicio del paciente.

La alergia local en los pacientes es frecuente (1/100 a <1/10). Se manifiesta como enrojecimiento, hinchazón y picor en el lugar de inyección de la insulina. En general, esta situación remite al cabo de unos días o semanas. En algunos casos, las reacciones locales pueden ser debidas a factores distintos a la insulina, tales como irritantes en el agente limpiador de la piel o a una mala técnica de inyección. La alergia sistémica, que es muy rara (<1/10.000) pero potencialmente más grave, es una alergia generalizada a la insulina. Puede producir una erupción en todo el cuerpo, dificultad respiratoria, sibilancias, disminución de la presión arterial, aceleración del pulso o sudoración. Los casos graves de alergia generalizada pueden poner en peligro la vida del enfermo.

En el caso raro de una alergia grave a Humulin®, ésta requiere tratamiento inmediato.

Puede ser necesario un cambio de insulina o un tratamiento de desensibilización.

La lipodistrofia en el lugar de la inyección es poco frecuente (1/1.000 a <1/100).

Se han notificado casos de edema con terapias insulínicas, especialmente si el control metabólico previo es deficiente y se mejora con una terapia intensiva de insulina.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Incompatibilidades

Los preparados de Humulin® no deben mezclarse con insulinas producidas por otros fabricantes o con preparados de insulina animal.

Interacciones Medicamentosas

Se sabe que una serie de medicamentos interaccionan con el metabolismo de la glucosa y por ello se deberá consultar al médico si se toman otros medicamentos además de la insulina humana. El médico debe por lo tanto tener en cuenta las posibles interacciones y debe preguntar siempre a sus pacientes sobre cualquier medicamento que estén tomando.

Los requerimientos de insulina pueden aumentar debido a medicamentos con actividad hiperglucemiante, tales como glucocorticoides, hormonas tiroideas, hormona de crecimiento, danazol, simpaticomiméticos beta₂ (tales como ritodrina, salbutamol, terbutalina), tiazidas.

Los requerimientos de insulina pueden disminuir en presencia de medicamentos con actividad hipoglucemiante, tales como hipoglucemiantes orales, salicilatos (por ejemplo, ácido acetyl salicílico), ciertos antidepresivos (inhibidores de la monoamino oxidasa), ciertos inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAS) (captopril, enalapril), bloqueantes de los receptores de la angiotensina II, agentes betabloqueantes no selectivos y alcohol.

Los análogos de somatostatina (octreotida, lanreotida) pueden disminuir o incrementar los requerimientos de dosis de insulina.

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

- **Modificación de Dosificación**
- **Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias**
- **Modificación de Reacciones Adversas e interacciones medicamentosas**
- **Inserto Humulin presentación cartuchos: CDS05FEB15 PTC v3.0 (23Mar17)**
- **Inserto Humulin presentación Kwikpen: CDS05FEB15 PTC v3.0 (03Apr17)**
- **Inserto Humulin Vial: CDS19NOV10 PTC v3.0 (29Mar17)**
- **Manual de usuario Humulin N Kwikpen versión: CDL03MAR16 PTC v1.0 (16Feb17)**

Nueva Dosificación:

Posología y Forma de Administración Para Humulin N - Kwikpen:

La dosis debe ser determinada por el médico de acuerdo a los requerimientos del paciente.

Población pediátrica

No se dispone de datos.

Forma de Administración Humulin N Kwikpen:

Humulin® N KwikPen se debe administrar por inyección subcutánea. Esta formulación no se debe administrar por vía intravenosa.

La administración subcutánea se debe realizar en la zona superior de los brazos, muslos, nalgas o abdomen. La utilización de estas zonas de inyección debe alternarse, de tal forma que un mismo lugar de inyección no se utilice más de una vez al mes aproximadamente.

Hay que tomar precauciones cuando se inyecte cualquier preparación de Humulin® para tener la seguridad de no haber penetrado un vaso sanguíneo. Después de la inyección de insulina, no debe realizarse masaje en la zona de inyección. Se debe enseñar a los pacientes las técnicas de inyección correctas.

En la Información al Paciente se incluyen instrucciones sobre cómo inyectar la insulina.

Posología y Forma de Administración para Humulin N y Humulin 70/30 Cartuchos:

Posología

La dosis debe ser determinada por el médico, según los requerimientos del paciente.

Población pediátrica:

No se dispone de datos.

Forma de administración

Humulin® R debe ser administrada por inyección subcutánea. También puede ser administrada por vía intravenosa.

Humulin® N y Humulin® 70/30 se deben administrar por inyección subcutánea. Estas formulaciones no se deben administrar por vía intravenosa.

La administración subcutánea se debe realizar en la zona superior de los brazos, muslos, nalgas o abdomen. La utilización de estas zonas de inyección debe alternarse, de tal forma que un mismo lugar de inyección no se utilice más de una vez al mes aproximadamente.

Hay que tomar precauciones cuando se inyecte cualquier preparación de Humulin® para tener la seguridad de no haber penetrado un vaso sanguíneo.

Después de cualquiera inyección de insulina, no debe realizarse masaje en la zona de inyección. Se debe enseñar a los pacientes las técnicas de inyección correctas.

Humulin® 70/30: La formulación de mezcla de Humulin® 70/30 es una mezcla preestablecida de insulina humana e insulina humana isofana diseñada para evitar que el paciente tenga que mezclar las preparaciones de insulina. El tratamiento de cada paciente se debe basar en sus necesidades metabólicas individuales.

En la Información al Paciente se incluyen instrucciones sobre cómo inyectar la insulina

Posología y Forma de Administración Humulin N y R Viales:

Posología

La dosis debe ser determinada por el médico, según los requerimientos del paciente.

Población pediátrica:

No se dispone de datos.

Forma de administración

Humulin® R debe ser administrada por inyección subcutánea. También puede ser administrada por vía intravenosa.

Humulin® N y Humulin® 70/30 se deben administrar por inyección subcutánea. Estas formulaciones no se deben administrar por vía intravenosa.

La administración subcutánea se debe realizar en la zona superior de los brazos, muslos, nalgas o abdomen. La utilización de estas zonas de inyección debe alternarse, de tal forma que un mismo lugar de inyección no se utilice más de una vez al mes aproximadamente.

Hay que tomar precauciones cuando se inyecte cualquier preparación de Humulin® para tener la seguridad de no haber penetrado un vaso sanguíneo. Después de la inyección de insulina, no debe realizarse masaje en la zona de inyección. Se debe enseñar a los pacientes las técnicas de inyección correctas.

Humulin® R y Humulin® N: Se puede administrar Humulin® N en combinación con Humulin® R

Humulin® 70/30: La formulación de mezcla de Humulin® 70/30 es una mezcla preestablecida de insulina humana e insulina humana isofana diseñada para evitar que el paciente tenga que mezclar las preparaciones de insulina. El tratamiento de cada paciente se debe basar en sus necesidades metabólicas individuales.

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:

Nuevas Contraindicaciones

- Hipoglucemia.
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección Fórmula Cualitativa, a menos que forme parte de un programa de desensibilización.
- Bajo ninguna circunstancia se deberá utilizar por vía intravenosa otra formulación de Humulin® que no sea Humulin® R.

Nuevas advertencias y precauciones especiales de uso:

La decisión de modificar el tipo o marca de insulina administrada a un paciente, se debe tomar bajo estricta supervisión médica. Los cambios en la concentración, nombre comercial (fabricante), tipo (soluble, isofana, mezcla), especies (animal, humana, análogo de insulina humana) y/o método de fabricación (técnicas de ADN recombinante frente a insulina de origen animal) pueden dar lugar a la necesidad de un cambio en la dosis.

Algunos pacientes tratados con insulina humana pueden requerir un cambio en la dosis con respecto a la utilizada con insulinas de origen animal. Si fuese necesario hacer algún ajuste éste podría producirse con la primera dosis o durante las primeras semanas o meses.

Algunos pacientes que han experimentado reacciones hipoglucémicas tras el cambio a insulina humana, han comunicado que los síntomas tempranos de alarma fueron menos pronunciados o diferentes de los que experimentaban con su insulina animal previa. Los pacientes cuyo control glucémico esté muy mejorado, por ejemplo mediante pauta insulínica intensificada, pueden perder alguno o todos los síntomas de alarma de hipoglucemia; por ello, se les debe avisar convenientemente. Otras condiciones que pueden hacer que los síntomas de alarma iniciales de hipoglucemia sean diferentes o menos pronunciados son diabetes de larga duración, afectación neurológica de origen diabético o fármacos como por ejemplo los beta bloqueantes. La falta de corrección de las reacciones hipoglucémicas o hiperglucémicas puede ser causa de pérdida del conocimiento, coma o muerte.

El uso de dosis que no sean adecuadas o la discontinuación del tratamiento, especialmente en diabéticos insulino-dependientes, puede conducir a hiperglucemia y cetoacidosis diabética; ambas condiciones son potencialmente letales.

El tratamiento con insulina humana puede causar la formación de anticuerpos, aunque los títulos de anticuerpos son inferiores a los producidos por insulinas animales purificadas.

Los requerimientos de insulina pueden cambiar significativamente en presencia de una enfermedad de las glándulas adrenales, tiroidea o pituitaria y en presencia de deterioro renal o hepático.

Los requerimientos de insulina pueden aumentar debido a una enfermedad o a alteraciones emocionales.

También puede ser necesario un ajuste de la dosis de insulina si los pacientes cambian la intensidad de su actividad física o modifican su dieta habitual.

Combinación de insulina humana con tiazolidinedionas (p. ej. pioglitazona)
Se han notificado casos de falla cardíaca cuando se utilizaron tiazolidinedionas en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo para desarrollar una falla cardíaca. Esto deberá tenerse en cuenta si se considera un tratamiento con la combinación de tiazolidinedionas e insulina humana. Si se utiliza ésta combinación, se deben observar los signos y síntomas de falla cardíaca, aumento de peso y edema en los pacientes. Se debe discontinuar el tratamiento con tiazolidinedionas si ocurre cualquier deterioro en los síntomas cardíacos.

Instrucciones de uso y manipulación

Para evitar la posible transmisión de enfermedad, cada cartucho debe ser utilizado por un solo paciente, incluso si se cambia la aguja en el inyector (dispositivo).

Fertilidad, embarazo y lactancia

Es esencial mantener un buen control de las pacientes tratadas con insulina (diabetes insulino-dependiente o diabetes gestacional), a lo largo de todo el embarazo. Los requerimientos de insulina habitualmente disminuyen durante el primer trimestre y se incrementan durante el segundo y tercer trimestre. Debe aconsejarse a las pacientes con diabetes que informen a sus médicos si están embarazadas o si piensan quedar embarazadas.

Una cuidadosa monitorización del control glucémico, así como de la salud en general, son esenciales en mujeres embarazadas con diabetes.

Las pacientes con diabetes durante el periodo de lactancia, pueden requerir un ajuste de la dosis de insulina y/o de la dieta.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La capacidad de concentración y de reacción de los pacientes diabéticos puede verse afectada por una hipoglucemia. Esto puede ser causa de riesgo en situaciones que precisen un estado especial de alerta (como el conducir automóviles o manejar maquinaria).

Debe advertirse a los pacientes que extremen las precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen, esto es particularmente importante en aquellos pacientes con una capacidad para percibir los síntomas de una hipoglucemia reducida o nula, o que padecen episodios frecuentes de hipoglucemia. Se considerará la conveniencia de conducir en estas circunstancias.

Nuevas Reacciones Adversas e Interacciones Farmacológicas:

Reacciones Adversas

La hipoglucemia es la reacción adversa que con más frecuencia puede sufrir un paciente diabético durante la terapia con insulina. Una hipoglucemia grave puede conducir a la pérdida del conocimiento y, en casos extremos, muerte. No se presenta una frecuencia específica para la hipoglucemia dado que la hipoglucemia es el resultado tanto de la dosis de insulina como de otros factores, por ejemplo, la dieta o la cantidad de ejercicio del paciente.

La alergia local en los pacientes es frecuente (1/100 a <1/10). Se manifiesta como enrojecimiento, hinchazón y picor en el lugar de inyección de la insulina. En general, esta situación remite al cabo de unos días o semanas. En algunos casos, las reacciones locales pueden ser debidas a factores distintos a la insulina, tales como irritantes en el agente limpiador de la piel o a una mala técnica de inyección.

La alergia sistémica, que es muy rara (<1/10.000) pero potencialmente más grave, es una alergia generalizada a la insulina. Puede producir una erupción en todo el cuerpo, dificultad respiratoria, sibilancias, disminución de la presión arterial, aceleración del pulso o sudoración. Los casos graves de alergia generalizada pueden poner en peligro la vida del enfermo.

En el caso raro de una alergia grave a Humulin®, ésta requiere tratamiento inmediato.

Puede ser necesario un cambio de insulina o un tratamiento de desensibilización.

La lipodistrofia en el lugar de la inyección es poco frecuente (1/1.000 a <1/100).

Se han notificado casos de edema con terapias insulínicas, especialmente si el control metabólico previo es deficiente y se mejora con una terapia intensiva de insulina.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Incompatibilidades

Los preparados de Humulin® no deben mezclarse con insulinas producidas por otros fabricantes o con preparados de insulina animal.

Interacciones Medicamentosas

Se sabe que una serie de medicamentos interaccionan con el metabolismo de la glucosa y por ello se deberá consultar al médico si se toman otros medicamentos además de la insulina humana. El médico debe por lo tanto tener en cuenta las posibles interacciones y debe preguntar siempre a sus pacientes sobre cualquier medicamento que estén tomando.

Los requerimientos de insulina pueden aumentar debido a medicamentos con actividad hiperglucemiante, tales como glucocorticoides, hormonas tiroideas, hormona de crecimiento, danazol, simpaticomiméticos beta₂ (tales como ritodrina, salbutamol, terbutalina), tiazidas.

Los requerimientos de insulina pueden disminuir en presencia de medicamentos con actividad hipoglucemiante, tales como hipoglucemiantes orales, salicilatos (por ejemplo, ácido acetil salicílico), ciertos antidepresivos (inhibidores de la monoamino oxidasa), ciertos inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAS) (captopril, enalapril), bloqueantes de los receptores de la angiotensina II, agentes betabloqueantes no selectivos y alcohol.

Los análogos de somatostatina (octreotida, lanreotida) pueden disminuir o incrementar los requerimientos de dosis de insulina.

3.1.9.3. TETANOL PUR

Expediente : 20001952
Radicado : 2017071449
Fecha : 22/05/2017
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición:

Cada dosis de 0.54mL de suspensión contiene 40UI de toxoide tetánico purificado concentrado

Forma Farmacéutica: Suspensión Inyectable

Indicaciones:

- Inmunización activa contra el tétanos para bebés en edades de dos meses en adelante, niños adolescentes y adultos.
- Profilaxis del tétano en caso de lesión.

Contraindicaciones:

- Las personas con trastornos agudos, que requieren tratamiento no deben recibir la vacunación hasta por lo menos dos semanas después de recuperarse por completo.
- Debe evitarse en casos en que una inyección previa contra el tétanos haya causado trombocitopenia transitoria o complicaciones neurológicas. Si surgen complicaciones después de la inmunización, esto debe ser considerado como una contraindicación para inmunizaciones posteriores con la misma vacuna, hasta que se hayan aclarado las causas de las complicaciones.
- En caso de lesión, existe únicamente con ciertas contraindicaciones absolutas para el toxoide tetánico adsorbido.
- En estos casos debe aplicarse inmunoglobulina tetánica solamente en dosis de 250 UI en un intervalo de cuatro semanas.

El interesado solicita ante la Sala Especializada de medicamentos y productos biológicos de la comisión revisora la aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Modificación de Dosificación
- Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias
- Inserto e Información Para Prescribir Versión CDS 1.2 (15/Jul/2014)

Nueva Dosificación:

Los bebés a partir de los 2 meses, niños, adolescentes y adultos reciben la misma dosis.

Inmunización primaria (para individuos no vacunados o aquellos sin evidencias de inmunización).

Un total de 3 vacunaciones, con 1 dosis (0.5 ml) cada vez:

Vacunación inicial (desde	0.5 ml
4 a 6 semanas después de	0.5 ml
6 a 12 meses después de	0.5 ml

Vacunaciones de refuerzo

Se recomienda que durante la adultez, los individuos que han recibido inmunización primaria completa, deban recibir vacunación de refuerzo contra el tétano cada 10 años. Cuando se utilizan vacunas combinadas para vacunación de refuerzo, las indicaciones e intervalos de inmunización de los otros antígenos contenidos en la vacuna deben ser considerados de acuerdo a las recomendaciones locales vigentes. Los adultos deben recibir la siguiente vacunación requerida, como una vacuna combinada, si así se le indica, cuando sea posible, se prefiere que la profilaxis del tétano sea con vacunas combinadas.

Idealmente, se debe sugerir una dosis de refuerzo a los 4-7 años de edad, seguida de otra dosis de refuerzo en la adolescencia, por ejemplo a los 12-15 años de edad. Además del programa de vacunación infantil, una dosis extra en adultos podría asegurar mayor duración y una extensión de la protección. Una sexta dosis es entonces recomendada para adultos, por ejemplo al momento del primer embarazo o durante el servicio militar.

El conteo de anticuerpos en suero en casos de “estado de vacunación desconocido” no es necesario. Incluso después de muchos años, una dosis primaria o dosis de refuerzo interrumpidas, no deben ser reiniciadas; el esquema simplemente se continua con la siguiente dosis correspondiente (independiente del tipo de vacunación previamente utilizado). En general, no hay un intervalo máximo entre inmunizaciones. Cada inmunización documentada cuenta.

Inmunización en caso de lesión

Individuos con profilaxis completa contra el tétanos, en los cuales la última dosis de

Vacunación fue:

Hasta 5 años previamente:	No se requiere vacunación inmediata
Entre 5 - 10	0,5 ml de vacuna para tétano
Más de 10 años previamente:	0,5 ml de la vacuna para tétano y en forma simultánea 250 UI de inmunoglobulina tetánica*

*La inmunización pasiva utilizando inmunoglobulina tetánica, preferentemente de origen humano, en combinación con la vacunación está recomendada para la inmunización, luego de heridas, en caso de heridas sucias en individuos en cuya última vacunación se realizó hace más de 10 años atrás. (Para requerimientos posológicos, vea las recomendaciones del fabricante). En el caso de heridas limpias y heridas menores, no se requiere de inmunoglobulina tetánica.

En el caso de un individuo inmunizado con alguna deficiencia inmune conocida o bajo tratamiento inmunosupresor, el éxito de la inmunización es incierto. En caso de heridas, es necesario administrar una dosis simultánea de inmunoglobulina tetánica a estos individuos.

En el caso de un individuo inmunizado con alguna deficiencia inmune conocida o bajo tratamiento inmunosupresor, el éxito de la inmunización es incierto. En caso de heridas, es necesario administrar una dosis simultánea de inmunoglobulina tetánica a estos individuos.

Profilaxis del tétano en caso de lesión ⁽¹⁾

Historia de inmunización tetánica (número de vacunaciones de acuerdo con los registros de vacunación)	Intervalo desde la última vacunación en el día de la lesión	Administración simultánea (en sitios contralaterales del cuerpo) de		Vacunación subsiguientes con Tetanol® pur o en vacuna de combinación (para completar la protección activa) después		
		Td	TIG ⁽²⁾	4-6 semanas	6-12 meses	Vacunación de refuerzo a cada 10 años
No conocida o ninguna	-	sí	sí ⁽³⁾	sí	sí	sí
1	Hasta 2 semanas	no	sí ⁽³⁾	sí	sí	sí
	2-8 semanas	sí	sí ⁽³⁾	no	sí	sí
	Más de 8 semanas	sí	sí ⁽³⁾	no	sí	sí
2	Hasta 2 semanas	no	sí ⁽³⁾	no	sí	sí
	Más de 2 semanas y hasta 6 meses	no	no ^{(3) (4)}	no	sí	sí
	6-12 meses	sí	no ^{(3) (4)}	no	no	sí
	Más de 12 meses	sí	sí ⁽³⁾	no	no	sí
3 o más	Hasta 5 años	no	no	no	no	sí
	Más de 5 años hasta 10 años	sí	no	no	no	sí
	Más de 10 años	sí	sí ⁽³⁾	no	no	sí

⁽¹⁾ Para personas inmunosuprimidas/inmunodeficientes, ver la sección arriba bajo Inmunización en caso de lesión, sub-párrafo b.

- (2) TIG = Inmunoglobulina tetánica humana inicialmente 250 UI, si es necesario 500 UI
- (3) En caso de heridas limpias, menores, el tratamiento con inmunoglobulina tetánica puede no ser necesaria.
- (4) Sí, si la lesión ocurrió hace más de 24 horas

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:

Nuevas Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos, a alguno de los excipientes o a los residuos, por ej. Formaldehído. Se han efectuado reportes de reacciones anafilácticas luego de la inmunización con vacuna para tétano. Ver sección de Reacciones adversas.

Las personas con enfermedades agudas que requieran tratamiento no deben recibir la vacunación hasta por lo menos 2 semanas después de la recuperación (excepción: vacunación post-exposición contra tétano).

En principio, la inmunización con vacuna antitetánica adsorbida debe ser evitada en casos donde una inyección tetánica anterior haya causado trombocitopenia transitoria o complicaciones neurológicas.

Si surgen complicaciones tras la inmunización, esto debe ser considerado una contraindicación para la inmunización adicional con la misma vacuna, hasta que se hayan aclarado las causas de las complicaciones.

En caso de lesión, hay pocas contraindicaciones absolutas para el uso de una vacuna de toxoide tetánico para protección contra la infección del tétano (conocidas, reacciones alérgicas severas a uno de los componentes de la vacuna, particularmente con reacciones no restringidas al sitio de la inyección).

En estos casos, se debe administrar inmunoglobulina tetánica sola, preferentemente de origen humano. Para dosis y administración de inmunoglobulina tetánica, vea las recomendaciones del fabricante.

Nuevas Advertencias y precauciones para el uso

La vacuna no debe ser administrada mediante inyección intravascular. Como con todas las vacunas inyectables, deben estar siempre disponibles tratamiento y supervisión médica, en caso de raros eventos anafilácticos, luego de la administración de la vacuna. Han ocurrido reportes de reacciones anafilácticas seguidas de la inmunización con vacuna para tétano. Si se sospecha de reacción

anafiláctica, el paciente debe recibir tratamiento de soporte y reanimación como está clínicamente indicado.

Pacientes con inmunodeficiencia congénita o adquirida pueden ser vacunados contra el tétano. El éxito de la vacunación sin embargo, permanece incierto.

El riesgo potencial de apnea y la necesidad de monitoreo respiratorio por un periodo de 48-72 hrs, deben ser considerados durante la inmunización primaria de bebés muy prematuros (nacidos ≤ 28 semanas de gestación), particularmente si hay una historia previa de inmadurez pulmonar. Como el beneficio de la vacunación es alto particularmente en este grupo de niños, la vacunación no debe ser suspendida ni retrasada.

Presentación en jeringa prellenada sin aguja:

La caperuza (tip cap) de la jeringa puede contener un 10% de látex de caucho natural. Si bien el riesgo de desarrollar reacciones alérgicas al látex es muy reducido, se recomienda a los profesionales de la salud considerar la relación beneficio-riesgo antes de administrar esta vacuna a pacientes con historial conocido de hipersensibilidad al látex.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe mantener en posología la siguiente recomendación “particularmente en bebés y niños pequeños se debe preferir la profilaxis del tetano con vacunas de combinación” para el producto de la referencia.

3.1.9.4. COSENTYX®

Expediente : 20082591
Radicado : 2017071291
Fecha : 22/05/2017
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada jeringa prellenada contiene 150mg de Secukinumab

Forma Farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

- Tratamiento alternativo de la psoriasis en placas moderada a severa en pacientes adultos candidatos a terapia sistémica o fototerapia que no son respondedores o intolerantes a agentes sistémicos no biológicos.
- Cosentyx está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con espondilitis anquilosante activa. como alternativo en pacientes que no han respondido a terapia con anti TNF alfa u otros modificadores de la enfermedad (DMARDs, por su sigla en inglés).
- Cosentyx está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa. como alternativo en pacientes que no han respondido a terapia con anti tnf alfa u otros modificadores de la enfermedad (dmards, por su sigla en inglés)

Contraindicaciones:

Reacciones de hipersensibilidad graves al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

- Infecciones:

Este medicamento puede aumentar el riesgo de infección. En los ensayos clínicos, se han observado infecciones en pacientes que recibían cosentyx®. La mayoría de tales infecciones eran de naturaleza leve o moderada.

Se debe tener cautela ante la posibilidad de usar cosentyx® en pacientes con infecciones crónicas o con antecedentes de infecciones recurrentes.

Se debe indicar al paciente que busque asesoramiento médico cuando padezca signos o síntomas indicativos de una infección. el paciente que contraiga una infección grave debe ser objeto de una estrecha observación y no debe recibir cosentyx® hasta que la infección se haya resuelto.

No se tienen notificaciones de una mayor sensibilidad a la tuberculosis procedente de los ensayos clínicos. Aun así, cosentyx® no debe administrarse a pacientes con tuberculosis activa. Se debe considerar la posibilidad de administrar un tratamiento antituberculoso antes de comenzar el tratamiento con cosentyx® en los pacientes con tuberculosis latente.

- Enfermedad de Crohn:

Se debe tener cautela a la hora de prescribir cosentyx® a pacientes con enfermedad de crohn activa, pues se han observado agudizaciones de dicha enfermedad, a veces graves, en los grupos de cosentyx® y del placebo de los

ensayos clínicos. Los pacientes con enfermedad de crohn activa que reciben cosentyx® deben ser objeto de una observación estrecha.

- Reacciones de hipersensibilidad:

Si sobrevienen reacciones anafilácticas u otras reacciones alérgicas graves, es necesario interrumpir de inmediato la administración de cosentyx® y tomar las medidas terapéuticas adecuadas.

Individuos sensibles al látex (aplicable solo a la jeringa o la pluma precargada):

El capuchón extraíble de la jeringa precargada y de la pluma precargada de cosentyx® contiene un derivado del látex (o goma) natural. Aunque no se detectan restos de látex natural en el capuchón, todavía no se ha investigado la inocuidad del uso de la jeringa precargada o de la pluma precargada de cosentyx® en individuos sensibles (alérgicos) al látex.

- Vacunas:

Las vacunas elaboradas con microbios vivos (vacunas atenuadas) no deben administrarse simultáneamente con cosentyx®.

Los pacientes tratados con cosentyx® pueden recibir de forma simultánea vacunas inactivadas o no elaboradas con microbios vivos. En un estudio, después de la administración de vacunas antigripales inactivadas y antimeningocócicas, una proporción similar de pacientes del grupo de cosentyx® y del placebo fueron capaces de generar una respuesta inmunitaria humoral satisfactoria que por lo menos cuadruplicó los títulos de anticuerpos contra tales vacunas. Los datos indican que cosentyx® no inhibe la respuesta inmunitaria humoral a las vacunas antimeningocócicas o antigripales.

El interesado solicita 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:

- Modificación de Dosificación
- Modificación de Reacciones Adversas
- Modificación de Interacciones
- Modificación en el ítem de Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear
- Información Para Prescribir Versión NPI, 2017-PSB/GLC-0865-s 17 de Marzo de 2017
- Declaración Sucinta, NSS 2017-PSB/GLC-0865-s de 17 de Marzo de 2017

Nueva Dosificación:

- **Psoriasis en placas:**

La dosis recomendada es de 300 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento. Cada dosis de 300 mg se administra repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

- **Artritis psoriásica**

La dosis recomendada es de 150 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento.

En los pacientes con respuesta insatisfactoria a los inhibidores del TNF α y los pacientes con psoriasis en placas concomitante moderada o severa, la dosis recomendada es de 300 mg en inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento. Cada dosis de 300 mg se administra repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

- **Espondilitis anquilosante**

La dosis recomendada es de 150 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento.

Poblaciones especiales:

- **Disfunción renal o hepática:**

Cosentyx no se ha estudiado específicamente en estas poblaciones de pacientes.

- **Pacientes pediátricos:**

No se han confirmado la seguridad ni la eficacia del medicamento en los menores de 18 años.

- **Pacientes geriátricos (mayores de 65 años):**

No es necesario ajustar la dosis

Nuevas Reacciones Adversas:

Resumen del perfil toxicológico

Un total de 6200 pacientes recibieron Cosentyx en estudios clínicos efectuados con y sin enmascaramiento en diversas indicaciones (psoriasis en placas y otras enfermedades autoinmunitarias), lo que representa una exposición de 6267 años-paciente. De estos 6200 pacientes, 3671 estuvieron expuestos a Cosentyx al menos durante un año.

Reacciones Adversas en la psoriasis en placas

Se agruparon los datos de cuatro estudios de fase III sobre psoriasis en placas para evaluar la seguridad de Cosentyx en comparación con el placebo hasta 12 semanas después del inicio del tratamiento. Se evaluaron 2076 pacientes en total (de los cuales 692 pacientes recibieron la dosis de 150 mg, 690 la de 300 mg y 694 el placebo).

Las reacciones adversas más frecuentes fueron las infecciones de las vías respiratorias superiores (casi siempre rinofaringitis y rinitis). La mayoría de los eventos fueron leves o moderados.

Durante la fase comparativa con placebo de los estudios de fase III sobre psoriasis en placas, la proporción de pacientes que abandonaron el tratamiento a causa de eventos adversos fue cercana al 1,2% tanto en el grupo de Cosentyx como en el del placebo.

Las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos (Tabla 1) se han ordenado con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas están clasificadas por orden de frecuencia decreciente y, en cada grupo de frecuencia, por orden de gravedad decreciente. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\,000$).

Tabla 1 Porcentaje de pacientes con reacciones adversas en los estudios clínicos sobre psoriasis¹

Reacciones adversas	Secukinumab		Placebo (N = 694) a (%)	Categoría de frecuencia ²
	300 mg (N = 690) a (%)	150 mg (N = 692) a (%)		
Infecciones e infestaciones				
Infecciones de las vías respiratorias superiores	117 (17,0)	129 (18,6)	72 (10,4)	Muy frecuente
Herpes bucal	9 (1,3)	1 (0,1)	2 (0,3)	Frecuente
Candidiasis bucal	4 (0,6)	1 (0,1)	1 (0,1)	Infrecuente
Pie de atleta	5 (0,7)	5 (0,7)	0 (0)	Infrecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Neutropenia	2 (0,3)	1 (0,1)	0 (0)	Infrecuente
Trastornos oculares				
Conjuntivitis	5 (0,7)	2 (0,3)	1 (0,1)	Infrecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Rinorrea	8 (1,2)	2 (0,3)	1 (0,1)	Frecuente
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	28 (4,1)	18 (2,6)	10 (1,4)	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Urticaria	4 (0,6)	8 (1,2)	1 (0,1)	Frecuente

Reacciones adversas	Secukinumab		Placebo (N = 694) a (%)	Categoría de frecuencia ²
	300 mg (N = 690) a (%)	150 mg (N = 692) a (%)		
1) En los estudios clínicos comparativos con placebo (fase III) sobre psoriasis en placas, los pacientes recibieron 300 o 150 mg de secukinumab o el placebo durante un periodo de hasta 12 semanas.				
2) Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en el mayor porcentaje observado en cualquiera de los grupos del secukinumab.				

Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) procedentes de comunicaciones espontáneas y de casos publicados

Desde la comercialización de Cosentyx se han notificado las reacciones adversas que se indican a continuación, a través de comunicaciones espontáneas de casos y de casos publicados en la literatura específica. Como dichas reacciones se comunican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia, de modo que esta se considera desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, se presentan por orden de gravedad decreciente.

Tabla 2 Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) procedentes de comunicaciones espontáneas y de casos publicados

Infecciones e infestaciones
 Candidiasis mucocutánea

Infecciones

Durante la fase comparativa con placebo de los estudios clínicos sobre psoriasis en placas (en los que un total de 1382 pacientes recibieron Cosentyx y 694 el placebo durante un periodo de hasta 12 semanas), se registraron infecciones en el 28,7% de los pacientes tratados con Cosentyx y en el 18,9% de los pacientes que recibieron el placebo. La mayoría de las infecciones fueron leves o moderadas. Se registraron infecciones graves en el 0,14% de los pacientes tratados con Cosentyx y en el 0,3% de los que recibieron el placebo.

Durante el periodo completo de tratamiento (en el que un total de 3430 pacientes recibieron Cosentyx, generalmente durante 52 semanas), se notificaron infecciones en el 47,5% de los pacientes tratados con Cosentyx (0,9 por cada paciente-año de seguimiento). Se notificaron infecciones graves en el 1,2% de los pacientes tratados con Cosentyx (0,015 por cada paciente-año de seguimiento).

Las tasas de infección observadas en los ensayos clínicos de la artritis psoriásica y la espondilitis anquilosante fueron similares a las observadas en los estudios de la psoriasis.

Reacciones de hipersensibilidad

En los ensayos clínicos se observaron urticaria y, raramente, reacciones anafilácticas a Cosentyx.

Inmunogenia

En los ensayos clínicos de la psoriasis, la artritis psoriásica y la espondilitis anquilosante, menos del 1% de los pacientes tratados con Cosentyx generaron anticuerpos antisecukinumálicos a lo largo del periodo de tratamiento de hasta 52 semanas. Aproximadamente la mitad de los anticuerpos antisecukinumálicos

surgidos durante el tratamiento eran anticuerpos neutralizantes, pero ello no se asoció a una pérdida de eficacia o a anomalías farmacocinéticas.

Reacciones Adversas en la artritis psoriásica

Cosentyx se estudió en dos ensayos comparativos con placebo efectuados en 1003 pacientes con artritis psoriásica (703 recibieron Cosentyx y 300 recibieron placebo), con una exposición total de 1061 años-paciente (mediana de la duración de la exposición en los pacientes tratados con secukinumab: 456 días en el estudio PsA1 y 245 días en el estudio PsA2). El perfil toxicológico observado en los pacientes con artritis psoriásica que recibieron Cosentyx concuerda con el observado en los pacientes con psoriasis.

Reacciones Adversas en la espondilitis anquilosante

Cosentyx se estudió en dos ensayos comparativos con placebo efectuados en 590 pacientes con espondilitis anquilosante (394 recibieron Cosentyx y 196 recibieron placebo), con una exposición total de 755 años-paciente (mediana de la duración de la exposición en los pacientes tratados con secukinumab: 469 días en el estudio AS 1 y 460 días en el estudio AS 2). El perfil toxicológico

observado en los pacientes con espondilitis anquilosante que recibieron Cosentyx concuerda con el observado en los pacientes con psoriasis en placas.

Nuevas Interacciones:

- Las vacunas elaboradas con microbios vivos (vacunas atenuadas) no deben administrarse simultáneamente con Cosentyx. En un estudio realizado en sujetos con psoriasis en placas no se observó interacción alguna entre el secukinumab y el midazolam (sustrato de la CYP3A4).
- Cosentyx se ha coadministrado con metotrexato (MTX) y/o con corticoesteroides en estudios sobre artritis (incluidas la artritis psoriásica y la espondilitis anquilosante) sin que se observaran interacciones.

Nuevo ítem de embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear:

Embarazo

Resumen de los riesgos

No se dispone de datos suficientes sobre el uso de Cosentyx en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos sobre la gestación, el desarrollo embrionario o fetal, el parto o el desarrollo posnatal. Como los estudios de reproducción animal no siempre permiten predecir la respuesta humana, Cosentyx debe administrarse durante la

gestación solamente cuando los beneficios esperados justifiquen claramente los posibles riesgos.

Datos en animales

En un estudio de desarrollo embriofetal efectuado en macacos de Java no se apreció toxicidad materna, embriotoxicidad ni teratogenia cuando el secukinumab se administró durante la organogénesis y hacia el final de la gestación.

Lactancia

No se sabe si el secukinumab pasa a la leche materna humana. Dado que las inmunoglobulinas pasan a la leche materna humana, debe tenerse cautela cuando se administre Cosentyx a mujeres en periodo de lactancia.

Mujeres y varones con capacidad de procrear

Infecundidad

No hay recomendaciones especiales para las mujeres con capacidad de procrear. No se ha evaluado el efecto de Cosentyx sobre la fecundidad humana. Los estudios en animales no indican que Cosentyx tenga efectos nocivos directos o indirectos sobre la fecundidad

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

- **Modificación de Dosificación**
- **Modificación de Reacciones Adversas**
- **Modificación de Interacciones**
- **Modificación en el ítem de Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear**
- **Información Para Prescribir Versión NPI, 2017-PSB/GLC-0865-s 17 de Marzo de 2017**
- **Declaración Sucinta, NSS 2017-PSB/GLC-0865-s de 17 de Marzo de 2017**

Nueva Dosificación:

- **Psoriasis en placas:**

La dosis recomendada es de 300 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento. Cada dosis de 300 mg se administra repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

- **Artritis psoriásica**

La dosis recomendada es de 150 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento.

En los pacientes con respuesta insatisfactoria a los inhibidores del TNF α y los pacientes con psoriasis en placas concomitante moderada o severa, la dosis recomendada es de 300 mg en inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento. Cada dosis de 300 mg se administra repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

- **Espondilitis anquilosante**

La dosis recomendada es de 150 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento.

Poblaciones especiales:

- **Disfunción renal o hepática:**

Cosentyx no se ha estudiado específicamente en estas poblaciones de pacientes.

- **Pacientes pediátricos:**

No se han confirmado la seguridad ni la eficacia del medicamento en los menores de 18 años.

- **Pacientes geriátricos (mayores de 65 años):**

No es necesario ajustar la dosis

Nuevas Reacciones Adversas:

Resumen del perfil toxicológico

Un total de 6200 pacientes recibieron Cosentyx en estudios clínicos efectuados con y sin enmascaramiento en diversas indicaciones (psoriasis en placas y otras enfermedades autoinmunitarias), lo que representa una exposición de 6267 años-paciente. De estos 6200 pacientes, 3671 estuvieron expuestos a Cosentyx al menos durante un año.

Reacciones Adversas en la psoriasis en placas

Se agruparon los datos de cuatro estudios de fase III sobre psoriasis en placas para evaluar la seguridad de Cosentyx en comparación con el placebo hasta 12 semanas después del inicio del tratamiento. Se evaluaron 2076 pacientes en total (de los cuales 692 pacientes recibieron la dosis de 150 mg, 690 la de 300 mg y 694 el placebo).

Las reacciones adversas más frecuentes fueron las infecciones de las vías respiratorias superiores (casi siempre rinofaringitis y rinitis). La mayoría de los eventos fueron leves o moderados.

Durante la fase comparativa con placebo de los estudios de fase III sobre psoriasis en placas, la proporción de pacientes que abandonaron el tratamiento a causa de eventos adversos fue cercana al 1,2% tanto en el grupo de Cosentyx como en el del placebo.

Las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos (Tabla 1) se han ordenado con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas están clasificadas por orden de frecuencia decreciente y, en cada grupo de frecuencia, por orden de gravedad decreciente. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 1 Porcentaje de pacientes con reacciones adversas en los estudios clínicos sobre psoriasis¹

Reacciones adversas	Secukinumab		Placebo (N = 694) n (%)	Categoría de frecuencia ²
	300 mg (N = 690) n (%)	150 mg (N = 692) n (%)		
Infecciones e infestaciones				
Infecciones de las vías respiratorias superiores	117 (17,0)	129 (18,6)	72 (10,4)	Muy frecuente
Herpes bucal	9 (1,3)	1 (0,1)	2 (0,3)	Frecuente
Candidiasis bucal	4 (0,6)	1 (0,1)	1 (0,1)	Infrecuente
Pie de atleta	5 (0,7)	5 (0,7)	0 (0)	Infrecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Neutropenia	2 (0,3)	1 (0,1)	0 (0)	Infrecuente
Trastornos oculares				
Conjuntivitis	5 (0,7)	2 (0,3)	1 (0,1)	Infrecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Rinorrea	8 (1,2)	2 (0,3)	1 (0,1)	Frecuente
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	28 (4,1)	18 (2,6)	10 (1,4)	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Urticaria	4 (0,6)	8 (1,2)	1 (0,1)	Frecuente

Reacciones adversas	Secukinumab		Placebo (N = 694) n (%)	Categoría de frecuencia ²
	300 mg (N = 690) n (%)	150 mg (N = 692) n (%)		
1) En los estudios clínicos comparativos con placebo (fase III) sobre psoriasis en placas, los pacientes recibieron 300 o 150 mg de secukinumab o el placebo durante un periodo de hasta 12 semanas.				
2) Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en el mayor porcentaje observado en cualquiera de los grupos del secukinumab.				

Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) procedentes de comunicaciones espontáneas y de casos publicados

Desde la comercialización de Cosentyx se han notificado las reacciones adversas que se indican a continuación, a través de comunicaciones espontáneas de casos y de casos publicados en la literatura específica. Como dichas reacciones se comunican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su

frecuencia, de modo que esta se considera desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, se presentan por orden de gravedad decreciente.

Tabla 2 Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) procedentes de comunicaciones espontáneas y de casos publicados

Infecciones e infestaciones
 Candidiasis mucocutánea

Infecciones

Durante la fase comparativa con placebo de los estudios clínicos sobre psoriasis en placas (en los que un total de 1382 pacientes recibieron Cosentyx y 694 el placebo durante un periodo de hasta 12 semanas), se registraron infecciones en el 28,7% de los pacientes tratados con Cosentyx y en el 18,9% de los pacientes que recibieron el placebo. La mayoría de las infecciones fueron leves o moderadas. Se registraron infecciones graves en el 0,14% de los pacientes tratados con Cosentyx y en el 0,3% de los que recibieron el placebo.

Durante el periodo completo de tratamiento (en el que un total de 3430 pacientes recibieron Cosentyx, generalmente durante 52 semanas), se notificaron infecciones en el 47,5% de los pacientes tratados con Cosentyx (0,9 por cada paciente-año de seguimiento). Se notificaron infecciones graves en el 1,2% de los pacientes tratados con Cosentyx (0,015 por cada paciente-año de seguimiento).

Las tasas de infección observadas en los ensayos clínicos de la artritis psoriásica y la espondilitis anquilosante fueron similares a las observadas en los estudios de la psoriasis.

Reacciones de hipersensibilidad

En los ensayos clínicos se observaron urticaria y, raramente, reacciones anafilácticas a Cosentyx.

Inmunogenia

En los ensayos clínicos de la psoriasis, la artritis psoriásica y la espondilitis anquilosante, menos del 1% de los pacientes tratados con Cosentyx generaron anticuerpos antiseccukinumálicos a lo largo del periodo de tratamiento de hasta 52 semanas. Aproximadamente la mitad de los anticuerpos antiseccukinumálicos surgidos durante el tratamiento eran anticuerpos neutralizantes, pero ello no se asoció a una pérdida de eficacia o a anomalías farmacocinéticas.

Reacciones Adversas en la artritis psoriásica

Cosentyx se estudió en dos ensayos comparativos con placebo efectuados en 1003 pacientes con artritis psoriásica (703 recibieron Cosentyx y 300 recibieron placebo), con una exposición total de 1061 años-paciente (mediana de la duración de la exposición en los pacientes tratados con secukinumab: 456 días en el estudio PsA1 y 245 días en el estudio PsA2). El perfil toxicológico observado en los pacientes con artritis psoriásica que recibieron Cosentyx concuerda con el observado en los pacientes con psoriasis.

Reacciones Adversas en la espondilitis anquilosante

Cosentyx se estudió en dos ensayos comparativos con placebo efectuados en 590 pacientes con espondilitis anquilosante (394 recibieron Cosentyx y 196 recibieron placebo), con una exposición total de 755 años-paciente (mediana de la duración de la exposición en los pacientes tratados con secukinumab: 469 días en el estudio AS 1 y 460 días en el estudio AS 2). El perfil toxicológico observado en los pacientes con espondilitis anquilosante que recibieron Cosentyx concuerda con el observado en los pacientes con psoriasis en placas.

Nuevas Interacciones:

- Las vacunas elaboradas con microbios vivos (vacunas atenuadas) no deben administrarse simultáneamente con Cosentyx. En un estudio realizado en sujetos con psoriasis en placas no se observó interacción alguna entre el secukinumab y el midazolam (sustrato de la CYP3A4).
- Cosentyx se ha coadministrado con metotrexato (MTX) y/o con corticoesteroides en estudios sobre artritis (incluidas la artritis psoriásica y la espondilitis anquilosante) sin que se observaran interacciones.

Nuevo ítem de embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear:

Embarazo

Resumen de los riesgos

No se dispone de datos suficientes sobre el uso de Cosentyx en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos sobre la gestación, el desarrollo embrionario o fetal, el parto o el desarrollo posnatal. Como los estudios de reproducción animal no siempre permiten predecir la respuesta humana, Cosentyx debe administrarse

durante la gestación solamente cuando los beneficios esperados justifiquen claramente los posibles riesgos.

Datos en animales

En un estudio de desarrollo embriofetal efectuado en macacos de Java no se apreció toxicidad materna, embriotoxicidad ni teratogenia cuando el secukinumab se administró durante la organogénesis y hacia el final de la gestación.

Lactancia

No se sabe si el secukinumab pasa a la leche materna humana. Dado que las inmunoglobulinas pasan a la leche materna humana, debe tenerse cautela cuando se administre Cosentyx a mujeres en periodo de lactancia.

Mujeres y varones con capacidad de procrear

Infecundidad

No hay recomendaciones especiales para las mujeres con capacidad de procrear.

No se ha evaluado el efecto de Cosentyx sobre la fecundidad humana. Los estudios en animales no indican que Cosentyx tenga efectos nocivos directos o indirectos sobre la fecundidad

3.1.9.5. ADCETRIS

Expediente : 20058697
Radicado : 2017074954
Fecha : 30/05/2017
Interesado : Takeda S.A.S.

Composición:

Cada vial contiene 50mg de Brentuximab Vedotin

Forma Farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

- Tratamiento de pacientes adultos con linfoma de hodgkin recurrente o refractario a trasplante autólogo o después de la falla de al menos dos regímenes terapéuticos en pacientes que no son candidatos a trasplante autólogo.
- Tratamiento de pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes (LACG) sistémico recurrente o refractario después de la falla de al menos un régimen terapéutico.

- Adcetris® está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma de hodgkin en riesgo de recaída o progresión tras trasplante autólogo de células madre (TACM).

Contraindicaciones:

El uso combinado de bleomicina y adcetris® por toxicidad pulmonar.

Advertencias y precauciones:

Aparición o empeoramiento de signos neurológicos, cognitivos o de comportamiento pueden sugerir leuco encefalopatía multifocal (LMP).

Casos de toxicidad pulmonar, incluyendo neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), algunos con desenlace fatal, han sido reportados en pacientes que reciben adcetris®. Aunque una asociación causal con no se ha establecido, el riesgo de toxicidad pulmonar no se puede descartar.

Debe vigilarse atentamente a los pacientes durante el tratamiento en busca de posibles infecciones graves y oportunistas.

Se han notificado reacciones relacionadas con la infusión (RRP) inmediatas y retardadas, así como anafilaxia, si ocurre la perfusión debe interrumpirse e instaurar el manejo médico adecuado.

Neuropatía periférica tanto sensorial como motora

Pueden aparecer anemia de grado 3 o 4, trombocitopenia y neutropenia de grado 3 ó 4 prolongada (=1 semana)

Síndrome de lisis tumoral

Síndrome stevens-johnson y necrolisis tóxica epidérmica

Complicaciones gastrointestinales tales como obstrucción intestinal, íleo, enterocolitis, colitis neutropénica, erosión, úlcera, perforación y hemorragia, algunas con desenlaces fatales, han sido reportadas en pacientes tratados con adcetris.

Hepatotoxicidad: se han reportado elevaciones en la alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (ast). La función hepática debe monitorizarse de forma rutinaria.

Adcetris puede causar daño al feto al ser administrado en pacientes en embarazo

El interesado solicita 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:

- Modificación de Dosificación
- Modificación de Indicaciones
- Inserto e Información para prescribir Versión CCDS v.6.0

Nueva Dosificación:

- La dosis recomendada es 1,8 mg / kg administrada como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.
- Para los pacientes con HL (linfoma de Hodgkin) con riesgo de recaída o progresión después de la TACM (Trasplante autólogo de células madre), el tratamiento con Adcetris® debe comenzar después de la recuperación de la TACM (linfoma anaplásico de células grandes) basándose en el juicio médico. Estos pacientes deben recibir hasta 16 ciclos,
- Los pacientes con CTCL deben recibir hasta 16 ciclos.
- La dosis inicial recomendada en pacientes con insuficiencia renal grave es de 1,2 mg / kg administrada como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas. Los pacientes con insuficiencia renal deben ser monitoreados de cerca para detectar eventos adversos
- La dosis inicial recomendada en pacientes con insuficiencia hepática es de 1,2 mg / kg administrada como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas. Los pacientes con insuficiencia hepática deben ser monitoreados de cerca para detectar eventos adversos
- No administrar en inyección intravenosa rápida o en bolo.
- Si el peso del paciente es superior a 100 kg, el cálculo de la dosis debe basarse en un peso de 100 kg.
- Continúe el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable

- Los pacientes con r / r HL o sALCL que logren estabilizar su enfermedad o mejoren deben recibir un mínimo de 8 ciclos. 30 Hay experiencia clínica con el tratamiento de estos pacientes durante 16 ciclos (aproximadamente 1 año).

Nuevas Indicaciones:

- Adcetris® está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con Linfoma de Hodgkin recurrente o refractario a trasplante autólogo o después de la falla de al menos dos regímenes terapéuticos en pacientes que no son candidatos a trasplante autólogo.
- Adcetris® está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes (LACG) sistémico recurrente o refractario después de la falla de al menos un régimen terapéutico.
- Adcetris® está indicado para el tratamiento de pacientes con Linfoma de Hodgkin en riesgo de recaída o progresión tras Trasplante Autólogo de Células Madre (TACM).
- Adcetris® está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma cutáneo de células T (CTCL) que requieren terapia sistémica

Resumen de cambio de la Versión 05 a la Versión 06:

- Los datos de seguridad se agruparon a partir de estudios de monoterapia a través de las indicaciones de HL, sALCL y CTCL (SG035 - 0003, SG035 - 0004, SGN35 - 005, SGN0035 - 006, C25001 y C25007) resultando en cambios en la Tabla 2 (Reacciones Adversas) reflejo de los cambios en Frecuencias basadas en datos agrupados. Los datos de seguridad agrupados también se incorporaron en las Discontinuaciones y Modificaciones de Dosis.
- El listado de las Reacciones Adversas más comunes se actualizó de $\geq 20\%$ a $\geq 10\%$ para alinearse con la definición de la frecuencia "más común" $> 1/10$.
- Descripción de la sección de Reacciones Adversas Seleccionadas simplificada con una referencia a la Sección de Advertencias Especiales y Precauciones Especiales para el Uso. (5.2)
- Se eliminó párrafo dentro de la inmunogenicidad (5.5.1) ya que esta información es representativa de un conocimiento general sobre los ensayos de inmunogenicidad

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la evaluación de este producto dado lo voluminoso del expediente, lo que dificultó el estudio para esta sesión

B. SÍNTESIS QUÍMICA

3.1.9.6. ZYRTEC ZYRTEC 10mg TABLETAS ZYRTEC JARABE

Expediente : 50806/38734/19913172
Radicado : 2017075474/2017075478/2017075482
Fecha : 30/05/2017
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A

Composición:

- Cada mL de solución oral para administración por gotas contiene 10mg de Cetirizina Diclorhidrato
- Cada tableta recubierta contiene 10mg de Cetirizina Diclorhidrato
- Cada 100mL de solución oral contiene 100mg de Cetirizina Diclorhidrato

Forma Farmacéutica: Solución Oral, tableta recubierta

Indicaciones:

- Alivio de los síntomas nasales y oculares de la rinitis alérgica estacional y perenne.
- Alivio de los síntomas de urticaria

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los constituyentes de esta formulación, a hidroxizina o a cualquier derivado de la piperazina.
- Pacientes con insuficiencia renal severa, con una depuración de creatinina menor a 10 ml/min.

Precauciones y advertencias:

- Alcohol: a dosis terapéuticas, no se han demostrado interacciones clínicamente significativas con el alcohol (para un nivel de alcohol en sangre de 0.5 g/l). Sin embargo, se recomienda tener precaución si se ingiere alcohol de manera concomitante.
- Aumento del riesgo de retención urinaria.
- Debe tenerse precaución en pacientes con factores predisponentes para retención urinaria (ej., lesión de la médula espinal, hiperplasia prostática), ya que cetirizina puede aumentar el riesgo de retención urinaria.
- Pacientes con riesgo de sufrir convulsiones.

- Se recomienda tener precaución en pacientes epilépticos y pacientes con riesgo de sufrir convulsiones.
- Niños: el uso de la formulación de comprimidos recubiertos no se recomienda para niños de menos de 6 años de edad, ya que ésta formulación no permite el ajuste adecuado de la dosis.
- Se recomienda utilizar la formulación pediátrica de cetirizina.
- Pruebas cutáneas para alergia: las pruebas cutáneas para alergia son inhibidas por los antihistamínicos, y se recomienda un periodo de lavado de 3 días antes de realizarlas.
- Alimentos: la extensión de la absorción de cetirizina no disminuye con los alimentos, aunque la velocidad de absorción disminuye.
- Excipientes: - sorbitol: (diclorhidrato de cetirizina, 1 mg/ml, solución oral): este producto contiene sorbitol. los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deberán tomar este medicamento. - parabenos: (diclorhidrato de cetirizina, 1 mg/ml, solución oral y diclorhidrato de cetirizina, 10 mg/ml, gotas orales, solución): estos productos contienen metilparahidroxibenzoato o propilparahidroxibenzoato, los cuales pueden causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).
- Embarazo: Fertilidad: no existen datos relevantes disponibles. Embarazo: se debe tener cuidado cuando se prescriba a una mujer embarazada. para cetirizina se tiene muy poca información clínica sobre la exposición durante el embarazo. Los estudios con animales no indican efectos nocivos directos o indirectos con respecto al embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo postnatal.
- Lactancia: se debe tener precaución cuando se prescriba cetirizina a una mujer que amamanta. la cetirizina es excretada en la leche humana a concentraciones que representan de 25% a 90% de la medida en plasma, dependiendo del tiempo transcurrido después de la administración.
- Sorbitol: este producto contiene sorbitol. los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deberán tomar este medicamento.
- Parabenos: este producto contiene metilparahidroxibenzoato o propilparahidroxibenzoato, los cuales pueden causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos biológicos de la comisión revisora la aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Modificación de Dosificación
- Modificación de Indicaciones
- Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias
- Modificación de Interacciones

- Modificación del ítem de Embarazo y Lactancia
- Modificación de Reacciones Adversas
- Inserto e Información Para Prescribir versión NCDS04 (2-febrero-2017)

Nueva Dosificación:

Los comprimidos deben ser ingeridos con un vaso de líquido.

Las gotas deben ser diluidas en líquido, mientras que la solución puede ser ingerida como tal.

Vía de Administración

Para uso oral.

Adultos

10 mg (20 gotas o 10 ml de solución oral o 1 comprimido o 1 cápsula) una vez al día.

Una dosis inicial de 5 mg (10 gotas o 5 ml de solución oral o la mitad del comprimido) puede ser propuesta, si proporciona un control satisfactorio de los síntomas.

Niños

Niños de 2 a 6 años de edad

2.5 mg (5 gotas ó 2.5 ml de solución oral) dos veces al día.

Niños de 6 a 12 años de edad

5 mg (10 gotas o 5 ml de solución oral o a la mitad del comprimido) dos veces al día.

Niños mayores de 12 años de edad

10 mg una vez al día (20 gotas o 10 ml de solución oral o 1 comprimido o 1 cápsula) una vez al día.

Ancianos

La información no sugiere que la dosis deba ser reducida en adultos mayores, siempre y cuando la función renal sea normal.

Insuficiencia Renal

Debido a que la cetirizina se excreta principalmente por la vía renal, se puede utilizar en casos en que no exista un tratamiento alternativo, Los intervalos de dosis deben ser individualizados, de acuerdo con la función renal. Referirse a la siguiente tabla y ajustar la dosis según se indica. Para utilizar esta tabla de dosificación, se requiere un cálculo de la depuración de creatinina (CL_{cr}) del paciente en ml/min. La CL_{cr} (ml/min) puede calcularse con base en la determinación de la creatinina sérica (mg/dl) utilizando la siguiente fórmula:

$CL_{cr} =$

$\frac{[140 - \text{edad(años)}]}{72} \times \text{peso (kg)} \times 0.85 \text{ en mujeres}$

72 x creatinina sérica (mg/dL)

Ajuste de la dosis para pacientes adultos con insuficiencia renal

Grupo	Depuración de Creatinina (ml/min)	Dosis y frecuencia
Normal	≥80	10 mg una vez al día
Leve	50 – 79	10 mg una vez al día
Moderado	30 – 49	5 mg una vez al día
Severo	< 30	5 mg una vez cada 2 días
Insuf. renal terminal - Pacientes con diálisis	< 10	Contraindicado

En pacientes pediátricos que sufren de insuficiencia renal, la dosis deberá ser ajustada en base individual, tomando en cuenta la depuración renal, su edad y peso corporal del paciente.

Insuficiencia Hepática

No se requiere ajustar la dosis en pacientes que solamente presentan insuficiencia hepática.

Pacientes con insuficiencia hepática e insuficiencia renal

Se recomienda ajustar la dosis

Nuevas Indicaciones:

Para el alivio de:

- Los síntomas nasales y oculares de la rinitis alérgica estacional y perenne.
- Síntomas de urticaria idiopática crónica

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:

Nuevas Contraindicaciones

Cetirizina está contraindicada en:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los constituyentes de esta formulación, a hidroxizina o a cualquier derivado de la piperazina
- Pacientes con insuficiencia renal severa, con una depuración de creatinina menor a 10 ml/min.

Nuevas Advertencias y Precauciones

Alcohol

A dosis terapéuticas, no se han demostrado interacciones clínicamente significativas con el alcohol (para un nivel de alcohol en sangre de 0.5 g/L). Sin embargo, se recomienda tener precaución si se ingiere alcohol de manera concomitante. Aumento del riesgo de retención urinaria.

Debe tenerse precaución en pacientes con factores predisponentes para retención urinaria (ej., lesión de la médula espinal, hiperplasia prostática), ya que cetirizina puede aumentar el riesgo de retención urinaria.

Pacientes con riesgo de sufrir convulsiones

Se recomienda tener precaución en pacientes epilépticos y pacientes con riesgo de sufrir convulsiones.

Reacciones cutáneas

Se puede presentar prurito y/o urticaria cuando se suspende el uso de cetirizina, incluso si dichos síntomas no estuvieron presentes antes del inicio del tratamiento. En algunos casos, los síntomas pueden ser intensos y pueden requerir que se reinicie el tratamiento. Los síntomas deben solucionarse cuando se reinicie el tratamiento.

Niños

El uso de la formulación de comprimidos recubiertos no se recomienda para niños de menos de 6 años de edad, ya que esta formulación no permite el ajuste adecuado de la dosis. Se recomienda utilizar la formulación pediátrica de cetirizina.

Por favor tome en cuenta que, en algunos mercados, los comprimidos recubiertos pueden no estar indicado en niños menores de 12 años y mayores

El uso de la formulación de cápsulas rígidas no se recomienda en niños menores de 12 años debido a que esta formulación no permite una adaptación apropiada de la dosis. Se recomienda utilizar una formulación pediátrica de cetirizina.

Pruebas cutáneas para alergia

Las pruebas cutáneas para alergia son inhibidas por los antihistamínicos, y se recomienda un periodo de lavado de 3 días antes de realizarlas.

Alimentos

La extensión de la absorción de cetirizina no disminuye con los alimentos, aunque la velocidad de absorción disminuye.

Nuevas Interacciones:

Debido a la farmacocinética, farmacodinámica y al perfil de tolerancia de cetirizina, no se esperan interacciones con este antihistamínico. Tampoco se reportaron interacciones farmacodinámicas ni farmacocinéticas significativas en estudios de interacciones fármaco-fármaco realizados, notablemente con pseudoefedrina o teofilina (400 mg/día).

Alcohol y otros depresores del SNC

En pacientes sensibles, el uso concurrente de alcohol u otros depresores del SNC puede causar una disminución adicional del estado de alerta y deterioro del desempeño, aunque la cetirizina no potencializa el efecto del alcohol (niveles sanguíneos de 0.5 g/L).

Nuevo ítem de Embarazo y Lactancia Fertilidad

- Los datos disponibles sobre la fertilidad en humanos son limitados, pero no se ha identificado ninguna preocupación por la seguridad.
- Los datos en animales no muestran ninguna preocupación por la seguridad para la reproducción en humanos.

Nuevo ítem de Embarazo

- Se debe tener cuidado cuando se prescriba a una mujer embarazada.
- Para cetirizina, los datos recolectados de forma prospectiva sobre los resultados de embarazos no indican un potencial de toxicidad materna o fetal/embrionaria sobre las tasas iniciales.
- Los estudios con animales no indican efectos nocivos directos o indirectos con respecto al embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo postnatal.

Nuevo ítem de Lactancia

- Se debe tener precaución cuando se prescriba cetirizina a una mujer que amamanta.
- La cetirizina es excretada en la leche humana a concentraciones que representan de 25% a 90% de la medida en plasma, dependiendo del tiempo transcurrido después de la administración.

Capacidad para realizar tareas que requieren juicio, habilidades motoras o cognitivas

- Las mediciones objetivas sobre la capacidad para manejar, la latencia del sueño y el desempeño en la línea de ensamblado, no han demostrado ningún efecto clínicamente relevante con la dosis recomendada de 10 mg.
- Sin embargo, los pacientes que presenten somnolencia deben evitar manejar, involucrarse en actividades potencialmente riesgosas u operar maquinaria.
- Los pacientes que pretendan manejar, o involucrarse en actividades potencialmente riesgosas o en la operación de maquinaria, no deben

exceder la dosis recomendada y deben tomar en cuenta su respuesta al medicamento.

Nuevas Reacciones Adversas

Datos de Estudios Clínicos

- Los estudios clínicos han demostrado que cetirizina con la dosis recomendada, tiene efectos adversos menores sobre el SNC, incluyendo somnolencia, fatiga, mareo y cefalea.
- En algunos casos, se ha reportado la estimulación paradójica del SNC.
- Aunque cetirizina es un antagonista selectivo de los receptores H₁ periféricos y está relativamente libre de actividad anticolinérgica, se han reportado casos aislados de dificultad miccional, trastornos oculares de acomodación y boca seca.
- Se han reportado casos de función hepática anormal con elevación de las enzimas hepáticas acompañada de elevación de la bilirrubina. La mayoría se resuelven al suspender el tratamiento con cetirizina
- Los estudios clínicos doble ciego controlados que compararon cetirizina con placebo u otros antihistamínicos con la dosis recomendada (10 mg al día para cetirizina), de los cuales se obtuvieron datos de seguridad cuantificados, incluyeron más de 3200 sujetos expuestos a cetirizina.
- De este agrupamiento, las siguientes reacciones adversas fueron reportadas para 10 mg de cetirizina en los estudios controlados con placebo, con índices de 1.0 % o mayores:

Reacciones Adversas (Término de Reacciones Adversas de la OMS)	Cetirizina 10 mg (n= 3260)	Placebo (n = 3061)
Cuerpo como un todo – trastornos generales Fatiga	1.63 %	0.95 %
Trastornos del sistema nervioso central y periférico Mareo Cefalea	1.10 % 7.42 %	0.98 % 8.07 %
Trastornos del sistema gastrointestinal Dolor abdominal Boca seca Náusea	0.98 % 2.09 % 1.07 %	1.08 % 0.82 % 1.14 %
Trastornos psiquiátricos Somnolencia	9.63 %	5.00 %
Trastornos del sistema respiratorio Faringitis	1.29 %	1.34 %

Aunque, estadísticamente más común que con placebo, la somnolencia fue de leve a moderada en la mayoría de los casos.

Las pruebas objetivas, como se observó en otros estudios, demostraron que las actividades comunes diarias no se ven afectadas en voluntarios jóvenes sanos.
Población pediátrica

Las reacciones adversas con índices de 1 % ó mayores en niños de 6 meses a 12 años de edad, incluidos en los estudios controlados con placebo son:

Reacciones Adversas (Término de Reacciones Adversas de la OMS)	Cetirizina (n=1656)	Placebo (n =1294)
Trastornos del sistema gastrointestinal Diarrea	1.0 %	0.6 %
Trastornos psiquiátricos Somnolencia	1.8 %	1.4 %
Trastornos del sistema respiratorio Rinitis	1.4 %	1.1 %
Cuerpo como un todo – trastornos generales Fatiga	1.0 %	0.3 %

Datos post comercialización:

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) se enlistan a continuación por clase de sistema u órgano de MedDRA y por frecuencia.

Las frecuencias se definen como:

Muy común $\geq 1/10$

Común $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Poco común $\geq 1/1000$ a $< 1/100$

Raro $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$

Muy raro $< 1/10000$

Desconocido (no puede calcularse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático

Muy raro: trombocitopenia

Trastornos del sistema inmunológico

Raro: hipersensibilidad

Muy raro: choque anafiláctico

Trastornos de metabolismo y nutrición

Desconocido: aumento de apetito

Trastornos psiquiátricos

Poco común: agitación

Raro: agresión, confusión, depresión, alucinación, insomnio

Muy raro: tics

Desconocido: ideación suicida

Trastornos del sistema nervioso

Poco común: parestesia

Raro: convulsiones

Muy raro: parageusia, disquinesia, distonía, síncope, temblor

Desconocida: amnesia, alteración de la memoria

Trastornos oculares

Muy raro: trastorno de acomodación, visión borrosa, oculogiración

Trastornos de oído y laberinto

Desconocido: vértigo

Trastornos cardiacos

Raro: taquicardia

Trastornos gastrointestinales

Poco común: diarrea

Trastornos hepatobiliares

Raro: función hepática anormal (aumento de transaminasas, aumento de bilirrubina en sangre, aumento de fosfatasa alcalina en sangre, aumento de gamma-glutamyltransferasa)

Trastornos de piel y tejido subcutáneo

Poco común: prurito, erupción

Raro: urticaria

Muy raro: angioedema, erupción medicamentosa fija

Trastornos renales y urinarios

Muy raro: disuria, enuresis

Desconocido: retención urinaria.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

Poco común: astenia, malestar

Raro: edema

Investigaciones

Raro: aumento de peso.

Reacciones Cutáneas que ocurren después de la discontinuación de cetirizina

Después de la discontinuación de cetirizina, se han reportado prurito (comezón intensa) y/o urticaria.

Nueva Sobredosis

Síntomas y signos

Los síntomas observados después de la sobredosis de cetirizina se asocian principalmente con efectos sobre el SNC, o con signos que podrían sugerir un efecto anticolinérgico.

Los eventos adversos reportados después de la ingesta de cuando menos 5 veces la dosis recomendada diaria son: confusión, diarrea, mareo, fatiga, cefalea, malestar, midriasis, prurito, inquietud, sedación, somnolencia, estupor, taquicardia, temblores, y retención urinaria.

Tratamiento

No se conoce un antídoto específico para cetirizina.

En caso de sobredosis, se recomienda el tratamiento sintomático o de apoyo.

Cetirizina no se elimina de forma eficaz mediante hemodiálisis.

El manejo debe ser conforme a la indicación clínica o a las recomendaciones del centro nacional de intoxicaciones, cuando se encuentre disponible.

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

Cetirizina, un metabolito humano de la hidroxizina, es un antagonista potente y selectivo de los receptores-H₁ periféricos. Estudios in vitro de unión al receptor no han demostrado una afinidad medible con receptores distintos a los receptores-H₁.

Experimentos ex vivo en ratones demostraron que la administración sistémica de cetirizina no ocupa de manera significativa los receptores-H₁ cerebrales.

Además de su efecto anti-H₁, la cetirizina presenta actividad anti-alérgica: con una dosis de 10 mg, una o dos veces al día, inhibe la incorporación de fase tardía de las células inflamatorias, notablemente de los eosinófilos, en la piel y en la conjuntiva de sujetos atópicos sometidos a reto con antígeno, y la dosis de 30 mg/día inhibe el influjo de eosinófilos en el líquido de lavado bronquio-alveolar durante la fase tardía de constricción bronquial inducida por la inhalación de un alérgeno en sujetos asmáticos. Además, cetirizina inhibe la reacción inflamatoria de fase tardía inducida en pacientes con urticaria crónica mediante la administración intradérmica de calicreína.

Asimismo, regula a la baja la expresión de moléculas de adhesión, tales como ICAM-1 y VCAM-1, que son marcadores de inflamación alérgica.

Estudios en voluntarios sanos mostraron que cetirizina, con dosis de 5 y 10 mg, inhibe fuertemente las reacciones de roncha y eritema inducidas por concentraciones muy altas de histamina en la piel, pero no se ha establecido la correlación con la eficacia. El inicio de la actividad después de una dosis única de 10 mg, se presenta en un lapso de 20 minutos en el 50 % de los sujetos y en un lapso de una hora en el 95 %. Esta actividad persiste al menos 24 horas después de una sola administración. En un estudio de seis semanas, controlado con placebo de 186 pacientes con rinitis alérgica y asma concomitante leve a moderada, 10 mg de cetirizina una vez al día mejoraron los síntomas de la rinitis y no alteraron la función pulmonar. Este estudio respalda la seguridad de administrar cetirizina a pacientes alérgicos con asma leve a moderada.

En un estudio controlado con placebo, la cetirizina administrada en una alta dosis diaria de 60 mg por siete días no causó una prolongación estadísticamente significativa del intervalo QT.

En la posología recomendada, cetirizina ha demostrado mejorar la calidad de vida de los pacientes con rinitis alérgica perenne y estacional.

En un estudio de 35 días, con niños de entre 5 y 12 años de edad, no se observó tolerancia al efecto antihistamínico (supresión de la reacción de roncha y eritema) de cetirizina. Cuando el tratamiento con cetirizina es suspendido después de la

administración repetida, la piel recupera su reactividad normal a histamina en un lapso de 3 días.

Farmacocinética

Absorción

No se observó acumulación para cetirizina después de las dosis diarias de 10 mg, por 10 días. La concentración plasmática máxima en estado de equilibrio, es de aproximadamente 300 ng/ml y se alcanza en un lapso de 1.0 ± 0.5 h.

La distribución de los parámetros farmacocinéticos tales como la concentración plasmática máxima (C_{max}) y el área bajo la curva (AUC) es unimodal

El grado de absorción de cetirizina no disminuye con los alimentos, aunque la velocidad de absorción disminuye. El grado de biodisponibilidad es similar cuando cetirizina se administra en soluciones, cápsulas o comprimidos.

Distribución

El volumen aparente de distribución es de 0.50 l/kg. La unión a proteínas plasmáticas de cetirizina es de $93 \pm 0.3\%$. Cetirizina no modifica la unión a proteínas de warfarina.

Metabolismo y eliminación

Cetirizina no es sometida a metabolismo amplio de primer paso. Cerca de dos terceras partes de la dosis se excretan en la orina. La vida media terminal es de aproximadamente 10 horas.

Cetirizina muestra una farmacocinética lineal en el rango de 5 a 60 mg.

Poblaciones especiales de pacientes

Niños

La vida media de cetirizina fue de aproximadamente 6 horas en niños de 6-12 años y de 5 horas en niños de 2-6 años.

Ancianos

Después de una sola dosis oral de 10 mg, la vida media aumentó aproximadamente un 50 % y la depuración disminuyó un 40 %, en 16 sujetos ancianos en comparación con sujetos más jóvenes. La disminución de la depuración de cetirizina en estos voluntarios ancianos, pareció estar relacionada con la disminución de su función renal.

Insuficiencia renal

La farmacocinética del fármaco fue similar en pacientes con insuficiencia leve (depuración de creatinina mayor a 40 ml/min) y voluntarios sanos. Los pacientes con un deterioro renal moderado tuvieron un aumento de la vida media de tres veces y una disminución del 70% en la depuración, en comparación con los voluntarios sanos.

Los pacientes con hemodiálisis (depuración de creatinina menor a 7 ml/min), después de la administración de una sola dosis oral de 10 mg de cetirizina, tuvieron un aumento en la vida media de tres veces y una disminución del 70% en la depuración, en comparación con sujetos normales. Cetirizina presentó una depuración pobre con la hemodiálisis. Se requiere el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal de moderada a severa.

Insuficiencia hepática

Los pacientes con enfermedades hepáticas crónicas (cirrosis hepatocelular, colestásica y biliar) después de la administración de una dosis única de 10 ó 20 mg de cetirizina, tuvieron un incremento del 50% en la vida media junto con una disminución del 40% en la depuración, en comparación con sujetos sanos.

El ajuste de la dosis únicamente es necesario en pacientes con insuficiencia hepática que de manera concomitante presentan insuficiencia renal.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe incluir el riesgo sobre reacciones alérgicas asociadas a los excipientes en cada presentación, particularmente metilparabenos y lactosa.

3.1.9.7. KYPROLIS®

Expediente : 20087826
Radicado : 2017070270
Fecha : 19/05/2017
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S.

Composición:

Cada vial con polvo liofilizado contiene 60mg de Carfilzomib

Forma Farmacéutica: Polvo Liofilizado

Indicaciones:

- Terapia combinada:

Kyprolis en combinación con lenalidomida y dexametasona, o con dexametasona sola, está indicado para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario que han recibido una a tres líneas de tratamiento.

Monoterapia:

Kyprolis como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos dos terapias previas, incluyendo bortezomib y un inmunomodulador, y han demostrado progresión de la enfermedad durante el tratamiento o en los 60 días siguientes de completar la terapia previa.

Contraindicaciones:

Kyprolis está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a carfilzomib o sus derivados o a cualquier excipiente de la formulación.

Advertencias y precauciones

Toxicidades cardiacas

Luego de la aplicación de kyprolis se ha presentado el inicio o empeoramiento de falla cardiaca preexistente (por ejemplo, falla cardiaca congestiva, edema pulmonar, fracción de eyección disminuida), cardiomiopatía restrictiva, isquemia de miocardio e infarto de miocardio, incluidos casos fatales. En estudios clínicos con kyprolis, estos eventos ocurrieron generalmente temprano durante el transcurso del tratamiento con kyprolis (< 5 ciclos). Han ocurrido muertes por paro cardiaco dentro de un periodo de un día de la administración de kyprolis.

Suspender kyprolis en caso de eventos adversos cardiacos grado 3 o 4 hasta la recuperación y considerar el reinicio de kyprolis con una reducción de 1 nivel de la dosis basados en la evaluación de riesgo/beneficio. Además de requerirse hidratación adecuada antes de administrar cada dosis en el ciclo 1, todos los pacientes deben monitorizarse para detectar evidencia de sobrecarga de volumen, especialmente en pacientes en riesgo de falla cardiaca. En pacientes con falla cardiaca en la línea base o en riesgo de falla cardiaca, ajustar la administración total de líquidos según sea clínicamente apropiado.

El riesgo de falla cardiaca aumenta en pacientes > 75 años de edad comparado con pacientes < 75 años de edad. Los pacientes con falla cardiaca clases iii y iv (según new york heart association), infarto de miocardio reciente, anormalidades de la conducción, angina o arritmias no controladas por

medicamentos no fueron elegibles en los estudios clínicos. Estos pacientes pueden presentar mayor riesgo de complicaciones cardiacas y deben someterse a evaluación médica completa (en particular optimización de la presión arterial y manejo de líquidos) antes de iniciar el tratamiento con kyprolis y deben permanecer bajo estricto seguimiento.

Falla renal aguda

Han ocurrido casos de falla renal aguda en pacientes que recibieron kyprolis. los eventos adversos de insuficiencia renal (insuficiencia renal, falla renal aguda, falla renal) han ocurrido en aproximadamente 10% de los pacientes tratados con kyprolis. se reportaron casos de falla renal aguda con mayor frecuencia en pacientes con mieloma múltiple avanzado en recaída y refractario que recibieron kyprolis en monoterapia. el riesgo fue mayor en pacientes con menor depuración de creatinina estimada en la línea base (calculada utilizando la ecuación de cockcroft y gault). Monitorizar la función renal evaluando de forma regular la creatinina sérica y/o la depuración estimada de creatinina. Reducir o suspender la dosis según corresponda.

Síndrome de lisis tumoral

Se han reportado casos de síndrome de lisis tumoral (slt), incluidos desenlaces fatales, en pacientes que recibieron kyprolis. Los pacientes con mieloma múltiple y una alta carga tumoral deben ser considerados de mayor riesgo de slt. Asegurarse que los pacientes estén bien hidratados antes de la administración de kyprolis en el ciclo 1, y en los ciclos posteriores, según sea necesario. Considerar la administración de medicamentos para reducir el ácido úrico en pacientes en riesgo de slt. Monitorizar por evidencia de slt durante el tratamiento y manejar en forma rápida, incluyendo la interrupción de kyprolis hasta que se resuelva el slt.

Toxicidad pulmonar

Han ocurrido casos de síndrome de distres respiratorio agudo (sdra), falla respiratoria aguda, y enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda como neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial en menos del 1% de los pacientes que recibieron kyprolis. Algunos eventos han sido mortales. En caso de toxicidad pulmonar inducida por el medicamento interrumpir kyprolis.

Hipertensión pulmonar

Se ha reportado hipertensión arterial pulmonar (hap) en aproximadamente 1% de los pacientes tratados con kyprolis siendo grado 3 o superior en menos del 1% de los pacientes. Evaluar con imágenes cardíacas y/o con otros métodos según esté indicado. Suspender kyprolis en caso de hipertensión pulmonar hasta que se resuelva o retorne a la cifra basal y considerar si se debe reiniciar kyprolis basados en la evaluación de riesgo/beneficio.

Se reportó disnea en el 28% de los pacientes tratados con kyprolis, siendo grado 3 o superior en el 4% de los pacientes. Evaluar la disnea para excluir condiciones cardiopulmonares incluyendo falla cardíaca y síndromes pulmonares. Suspender kyprolis en caso de disnea grado 3 o 4 hasta la resolución o retorno al nivel basal. Considerar el reinicio de kyprolis con base en una evaluación de riesgo/beneficio.

Hipertensión

Se han observado casos de hipertensión, incluidas crisis hipertensiva y emergencia hipertensiva con kyprolis. Algunos de estos eventos han sido mortales. Monitorizar la presión arterial de forma regular en todos los pacientes. Si la hipertensión no se puede controlar de forma adecuada, suspender kyprolis y evaluar. Considerar el reinicio de kyprolis con base en la evaluación de riesgo/beneficio.

Trombosis venosa

Se han observado eventos tromboembólicos venosos (incluyendo trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) con kyprolis. En el estudio 1, la incidencia de eventos tromboembólicos venosos durante los primeros 12 ciclos fue del 13% en el brazo de kyprolis/lenalidomida/dexametasona (krd) versus el 6% en el brazo lenalidomida/dexametasona (rd). En el estudio 2, la incidencia de eventos tromboembólicos venosos en los meses 1-6 fue 9% en el brazo kyprolis/dexametasona (kd) versus 2% en el brazo bortezomib/dexametasona (vd). La incidencia de eventos tromboembólicos venosos con kyprolis en monoterapia fue de 2%.

Se recomienda trombopprofilaxis en pacientes que se encuentran bajo tratamiento en terapia combinada de kyprolis y dexametasona o de lenalidomida y dexametasona. el régimen de trombopprofilaxis debe basarse en la evaluación de los riesgos subyacentes del paciente.

Los pacientes que estén utilizando anticonceptivos orales o un método hormonal de anticoncepción asociado con riesgo de trombosis deben considerar la utilización de un método de anticoncepción efectivo alternativo durante el tratamiento con kyprolis en combinación con dexametasona o en combinación con lenalidomida y dexametasona.

Reacciones a la infusión

Han ocurrido reacciones a la infusión, incluyendo reacciones potencialmente mortales en pacientes que recibieron kyprolis. Los síntomas incluyen fiebre, escalofríos, artralgia, mialgia, eritema/rubor facial, edema facial, vómito, debilidad.

dificultad respiratoria, hipotensión, síncope, opresión torácica o angina. Estas reacciones pueden ocurrir inmediatamente o en las 24 horas luego de la infusión de kyprolis. Administrar dexametasona previo a kyprolis para reducir la incidencia y severidad de las reacciones a la infusión. Informar a

los pacientes del riesgo y de los síntomas y que deben contactar al médico inmediatamente si ocurren síntomas por la infusión.

Hemorragia y trombocitopenia

Se han reportado casos de hemorragia (por ejemplo, hemorragia gastrointestinal, pulmonar o intracraneal) en pacientes tratados con kyprolis, a menudo asociados con trombocitopenia. Algunos de estos eventos han sido fatales.

kyprolis causa trombocitopenia con nadir de plaquetas observado entre los días 8 y 15 de cada ciclo de 28 días con recuperación del recuento de plaquetas en la línea base, por lo general, al inicio del siguiente ciclo. Se reportó trombocitopenia en aproximadamente el 40% de los pacientes en estudios clínicos con kyprolis. Monitorizar los recuentos de plaquetas frecuentemente durante el tratamiento con kyprolis. Reducir o suspender la administración según sea apropiado.

Toxicidad hepática y falla hepática

Se han reportado casos de falla hepática, incluyendo casos fatales (< 1%) durante el tratamiento con kyprolis. kyprolis puede ocasionar elevaciones de transaminasas en suero. monitorizar las enzimas hepáticas de forma regular, independientemente de los valores basales. reducir o suspender la administración de la dosis según sea apropiado.

Microangiopatía trombótica

Se han reportado casos de microangiopatía trombótica, incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica/síndrome hemolítico urémico (ptt/shu) en pacientes que recibieron kyprolis. Algunos de estos eventos fueron fatales. Monitorizar por posibles signos y síntomas de ptt/shu. Si se sospecha el diagnóstico, interrumpir la administración de kyprolis y evaluar. Si se excluye el diagnóstico de ptt/shu, puede reiniciarse el tratamiento con kyprolis. Se desconoce la seguridad del reinicio de la terapia con kyprolis en pacientes que hayan presentado ptt/shu.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se han reportado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (sepr) en pacientes que recibieron kyprolis. el sepr, anteriormente denominado síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (slpr), es un trastorno neurológico, que se puede presentar con convulsiones, dolor de cabeza, letargia, confusión, ceguera, alteración de la conciencia y otras alteraciones visuales y neurológicas, además de hipertensión, y el diagnóstico es confirmado por medio de imágenes neuroradiológicas (irm). Suspender kyprolis si se sospecha de sepr y evaluar. Se desconoce la seguridad del reinicio de la terapia con kyprolis en pacientes que hayan presentado sepr.

Toxicidad embriofetal

Basado en su mecanismo de acción y los hallazgos en animales, kyprolis puede ocasionar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas usando kyprolis. Carfilzomib causó toxicidad embrio-fetal en conejas gestantes a dosis que son inferiores a las recomendadas en pacientes.

Las mujeres en edad gestacional deben ser advertidas para evitar quedar embarazadas mientras están siendo tratadas con kyprolis. Deberá advertirse a los hombres en edad reproductiva que eviten procrear mientras estén siendo tratados con kyprolis. Si este medicamento se usa durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras recibe este medicamento, la paciente debe ser advertida del potencial riesgo para el feto.

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 referencia:

- Modificación de Dosificación
- Modificación de Advertencias y Precauciones
- Inserto e Información Para Prescribir Versión 5, de abril de 2017

Nueva Dosificación:

Precauciones de Administración

Control de la Hidratación, Líquidos y Electrolitos

Se requiere hidratación adecuada antes de administrar las dosis en el Ciclo 1, especialmente en pacientes con un alto riesgo de síndrome de lisis tumoral o toxicidad renal. La hidratación recomendada incluye líquidos orales (30 mL por kg al menos 48 horas antes del Día 1 del Ciclo 1) y líquidos intravenosos (250 mL a 500 mL de líquidos intravenosos apropiados antes de cada dosis en el Ciclo 1).

caso de ser necesario, administrar de 250 mL a 500 mL de líquidos intravenosos adicionales, luego de la administración de Kyprolis. Continuar la hidratación oral y/o intravenosa a necesidad, en ciclos posteriores. Monitorizar a los pacientes para detectar signos de sobrecarga de volumen y ajustar la hidratación a las necesidades individuales del paciente, especialmente en pacientes con insuficiencia cardíaca o con riesgo de padecerla

Durante el tratamiento con Kyprolis, monitorizar los niveles de potasio en suero de forma regular.

Premedicaciones

En monoterapia, pre medicar con 4 mg de dexametasona (o con la dosis recomendada de dexametasona en el caso de terapia combinada vía oral o intravenosa al menos 30 minutos, pero no más de 4 horas, antes de todas las dosis de Kyprolis durante el Ciclo 1 para reducir la incidencia y severidad de las reacciones a la infusión. Reiniciar la premedicación con dexametasona si estos síntomas ocurren durante ciclos posteriores.

Administración

Administrar como infusión durante 10 o 30 minutos, dependiendo del régimen de dosis de Kyprolis. No se debe administrar en bolo. Lavar la línea de administración intravenosa con solución salina o con dextrosa al 5% para inyección USP, inmediatamente antes y después de la administración de Kyprolis. No mezclar Kyprolis ni administrarlo como infusión con otros medicamentos.

Cálculo de la Dosis

Calcular la dosis de Kyprolis usando el área de superficie corporal del paciente en la línea base. Los pacientes con un área de superficie corporal superior a 2,2 m² deben recibir una dosis basada en el área de superficie corporal de 2,2 m².

Tromboprofilaxis

Se recomienda realizar tromboprofilaxis en el caso de pacientes tratados con Kyprolis en combinación con dexametasona o con lenalidomida más dexametasona. El régimen de tromboprofilaxis debe establecerse con base en una evaluación de los riesgos subyacentes del paciente.

Profilaxis para la Infección

Considerar la profilaxis antiviral para pacientes bajo tratamiento con Kyprolis para reducir el riesgo de reactivación del herpes zoster.

Pacientes en Hemodiálisis

Administrar Kyprolis después del procedimiento de hemodiálisis.

Dosis Recomendada

Kyprolis en Combinación con Lenalidomida, y Dexametasona

Para el régimen de terapia combinada con lenalidomida y dexametasona, administrar Kyprolis por vía intravenosa como infusión durante 10 minutos, dos días consecutivos, cada semana durante 3 semanas, seguido de un periodo de descanso de 12 días, como se muestra en la Tabla 1. Cada periodo de 28 días se considera un ciclo de tratamiento. La dosis inicial recomendada de Kyprolis es de 20 mg/m² los Días 1 y 2 del Ciclo 1. Si se tolera, incrementar a una dosis de 27 mg/m² el Día 8 del Ciclo 1. A partir del Ciclo 13, omitir las dosis de Kyprolis los Días 8 y 9. Interrumpir Kyprolis después del Ciclo 18. En los Días 1-21 se administran 25 mg de lenalidomida por vía oral, y en los Días 1, 8, 15, y

22 de los ciclos de 28 días se administran 40 mg de dexametasona por vía oral o intravenosa.

Tabla 1: Kyprolis (Infusión de 10 Minutos) en Combinación con Lenalidomida y Dexametasona

	Ciclo 1										
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4	
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Días 23-28
KYPROLIS (mg/m ²)	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomida	25 mg diarios los Días 1-21									-	-
	Ciclos 2 al 12										
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4	
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Días 23-28
KYPROLIS (mg/m ²)	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomida	25 mg diarios los Días 1-21									-	-
	Ciclos 13 en adelante ^a										
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4	
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Días 23-28
KYPROLIS (mg/m ²)	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomida	25 mg diarios los Días 1-21									-	-

^a KYPROLIS se administra hasta el Ciclo 18; posteriormente se continúa con lenalidomida y dexametasona.

Continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o hasta que ocurra toxicidad inaceptable. Consultar la Información para Prescribir de lenalidomida y dexametasona sobre la administración concomitante de otros medicamentos que puedan ser necesarios con el uso de estos agentes, como la profilaxis con anticoagulantes o con antiácidos.

Kyprolis en Combinación con Dexametasona

Para el régimen en combinación con dexametasona, administrar Kyprolis intravenosamente como una infusión de 30 minutos en dos días consecutivos, cada semana durante tres semanas, seguido por un periodo de descanso de 12 días como se muestra en la Tabla 2. Cada periodo de 28 días se considera un ciclo de tratamiento. Administrar Kyprolis como infusión de 30 minutos a una dosis inicial de 20 mg/m² en los Días 1 y 2 del Ciclo 1. Si se tolera, aumentar a una dosis de 56 mg/m² el Día 8 del Ciclo 1. Dexametasona 20 mg se administra vía oral o intravenosa los Días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, y 23 de cada ciclo de 28 días. Administrar dexametasona 30 minutos a 4 horas antes de administrar Kyprolis.

Tabla 2: Kyprolis (Infusión de 30 Minutos) en Combinación con Dexametasona^a

	Ciclo 1											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m ²)	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
	Ciclos 2 en adelante											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m ²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-

^a El tiempo de infusión es 30 minutos y permanecerá consistente durante todo el régimen.

Continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o hasta que ocurra toxicidad inaceptable. Consulte la Información para Prescribir de dexametasona para otros medicamentos concomitantes.

Kyprolis en Monoterapia

En monoterapia, administrar Kyprolis por vía intravenosa (IV) como infusión de 10 minutos como se describe a continuación.

Administrar Kyprolis en dos días consecutivos, cada semana durante tres semanas, seguido de un periodo de descanso de 12 días. Cada periodo de 28 días se considera un ciclo de tratamiento.

Infusión de 10 Minutos

Administrar Kyprolis por vía intravenosa como una infusión de 10 minutos. La dosis inicial de Kyprolis recomendada es de 20 mg/m² los Días 1 y 2 del Ciclo 1. Si se tolera, incrementar a 27 mg/m² el Día 8 del Ciclo 1. A partir del Ciclo 13, omitir las dosis de los Días 8 y 9 de KYPROLIS (ver Tabla 3). Continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o hasta que ocurra toxicidad inaceptable.

Tabla 3: Kyprolis en Monoterapia (Infusión de 10 Minutos)^a

	Ciclo 1									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Días 22-28
KYPROLIS (mg/m ²)	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-
	Ciclos 2 al 12									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Días 22-28
KYPROLIS (mg/m ²)	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-
	Ciclos 13 en adelante									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Días 22-28
KYPROLIS (mg/m ²)	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-

^a El tiempo de infusión permanece igual durante todo el tratamiento. Para cada dosis de KYPROLIS del Ciclo 1 es necesaria la premedicación con dexametasona.

Modificaciones de Dosis Basadas en Toxicidades

Modificar la dosis con base en la toxicidad. Las acciones recomendadas y modificaciones de dosis para Kyprolis se presentan en la Tabla 4. Las reducciones de los niveles de dosis se presentan en la Tabla 5. Para las recomendaciones de dosis, consultar la Información para Prescribir de lenalidomida y dexametasona, respectivamente.

Tabla 4: Modificaciones de Dosis por Toxicidad^a Durante el Tratamiento

Toxicidad Hematológica	Acción Recomendada
RAN < 0,5 x 10⁹/L	- Suspender la dosis - Si se recupera a ≥ 0,5 x 10⁹/L, continuar al mismo nivel de dosis - Para disminuciones posteriores a < 0,5 x 10⁹/L, seguir las mismas recomendaciones señaladas anteriormente y considere una reducción nivel 1 de la dosis cuando reinicie Kyprolis^a
Neutropenia febril RAN < 0,5 x 10⁹/L y temperatura oral > 38,5°C o dos lecturas consecutivas de > 38,0°C durante 2 horas	- Suspender la dosis - Si el RAN regresa al valor basal y se resuelve la fiebre reiniciar al mismo nivel de dosis.
Plaquetas < 10 x 10⁹/L o evidencia de hemorragia con trombocitopenia	- Suspender la dosis - Si se recupera a ≥ 10 x 10⁹/L y/o se controla la hemorragia, continuar al mismo nivel de dosis - Para disminuciones posteriores a < 10 x 10⁹/L, seguir las mismas recomendaciones señaladas anteriormente y considere una reducción nivel 1 de la dosis cuando reinicie Kyprolis^a
Toxicidad Renal	Acción Recomendada

• Creatinina sérica $\geq 2 \times$ línea base, o • Depuración de creatinina < 15 mL/min, o disminución de la depuración de creatinina a $\leq 50\%$ de la línea base, o si se requiere hemodiálisis	• Suspender la dosis y continuar monitorizando la función renal (creatinina sérica o depuración de creatinina) ○ Si se atribuye a Kyprolis, reiniciar cuando la función renal se recupere hasta el 25% de la línea base; inicie a nivel 1 de reducción de dosis^a ○ Si no se atribuye a Kyprolis, se puede reiniciar la administración de la dosis a discreción del médico • Para pacientes en hemodiálisis que están recibiendo Kyprolis, la dosis se debe administrar después del procedimiento de hemodiálisis
Otras Toxicidades No Hematológicas	Acción Recomendada
• Todas las demás toxicidades severas o potencialmente mortales^b no hematológicas	• Suspender la dosis hasta que se recupere o retorne al valor basal • Considere reiniciar el siguiente esquema de tratamiento a nivel 1 de reducción dosis^a

RAN = recuento absoluto de neutrófilos

^a Ver Tabla 5 para reducciones del nivel de dosis.

^b Grado 3 y 4 según CTCAE.

Tabla 5: Reducciones del Nivel de Dosis para Kyprolis

Régimen	Dosis	Primera Reducción de Dosis	Segunda Reducción de Dosis	Tercera Reducción de Dosis
Monoterapia (20/27 mg/m ²)	27 mg/m ²	20 mg/m ²	15 mg/m ^{2a}	-
Kyprolis, Lenalidomida y Dexametasona	27 mg/m ²	20 mg/m ²	15 mg/m ^{2a}	-
Kyprolis y Dexametasona	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²	27 mg/m ^{2a}

Nota: El tiempo de infusión permanece igual durante la(s) reducción(es) de dosis.

^a Si los síntomas persisten, suspenda el tratamiento con Kyprolis.

Modificaciones de la Dosis para Utilización en Falla Hepática

En pacientes con falla hepática leve o moderada, reducir la dosis de Kyprolis en 25%. No pueden darse recomendaciones de dosificación en pacientes con falla hepática severa.

Dosis en Pacientes con Enfermedad Renal Terminal

En pacientes con enfermedad renal terminal que están recibiendo diálisis, administrar Kyprolis después del procedimiento de hemodiálisis.

Reconstitución y Preparación para Administración Intravenosa

Los viales de Kyprolis no contienen preservantes antimicrobianos y son de uso único.

Los viales no abiertos de Kyprolis son estables hasta la fecha de caducidad indicada en el empaque cuando son almacenados en el empaque original entre 2°C a 8°C. La solución reconstituida contiene carfilzomib a una concentración de 2 mg/mL. La cantidad de Kyprolis contenida en un vial de un solo uso (60 mg de carfilzomib) puede superar la dosis requerida. Se debe tener precaución al calcular la cantidad administrada para evitar una sobredosis. Leer las instrucciones de preparación completas antes de su reconstitución. Cuando la solución y el contenedor lo permitan, los medicamentos parenterales deberán inspeccionarse visualmente para detectar material particulado y alteración de la decoloración antes de la administración

Pasos en la Reconstitución/Preparación:

1. Remover el vial del refrigerador justo antes de usar.
2. Calcular la dosis (mg/m^2) y el número de viales de KYPROLIS necesarios, utilizando el área de superficie corporal (ASC) basal del paciente. Los pacientes con un ASC superior a $2,2 \text{ m}^2$ deben recibir una dosis basada en un ASC de $2,2 \text{ m}^2$. No son necesarios ajustes de la dosis para cambios de peso menor o igual al 20%.
3. Utilizar una aguja calibre 21 o de un calibre mayor (aguja de 0,8 mm o de menor diámetro externo) para reconstituir asépticamente cada vial inyectando lentamente 29 mL de Agua Estéril para Inyección, USP, a través del tapón y dirigiendo la solución hacia la pared interior del vial para minimizar la formación de espuma.



4. Girar suavemente y/o invertir lentamente el vial durante aproximadamente 1 minuto, o hasta completar la disolución. No agitar para evitar la formación de espuma. Si aparece espuma, dejar reposar la solución en el vial hasta que desaparezca la espuma (durante 5 minutos aproximadamente) y la solución se aclare.
5. Inspeccionar visualmente para detectar material particulado o alteración de la coloración antes de la administración. El producto reconstituido debe ser una solución nítida sin color y no debe administrarse si se observa alteración de la coloración o material particulado.
6. Desechar todo el producto sobrante en el vial. NO acumule porciones no utilizadas de los viales.
7. Opcionalmente, Kyprolis puede administrarse en una bolsa intravenosa.
8. Cuando se administre en bolsa intravenosa, utilizar una aguja calibre 21 o una aguja de un calibre mayor (aguja de 0,8 mm o de menor diámetro externo) para retirar la dosis calculada del vial y diluir en una bolsa intravenosa de 50 mL o 100 mL que contenga Dextrosa para Inyección al 5%, USP (con base en la dosis total calculada y el tiempo de infusión).

Las estabilidades de Kyprolis reconstituido a varias temperaturas y según contenedor se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6: Estabilidad de Kyprolis Reconstituido

Condiciones de Almacenamiento de Kyprolis Reconstituido	Estabilidad ^a por Contenedor		
	Vial	Jeringa	Bolsa Intravenosa ^b (D5W ^b)
Refrigerado (2°C a 8°C)	24	24	24 horas

	horas	horas	
Temperatura Ambiente (15°C a 30°C)	4 horas	4 horas	4 horas

^a El tiempo total desde la reconstitución hasta la administración no debe exceder las 24 horas.

^b Dextrosa para Inyección al 5%, USP.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Toxicidades Cardiacas

Luego de la aplicación de Kyprolis, se ha presentado el inicio o empeoramiento de falla cardiaca preexistente (por ejemplo, falla cardiaca congestiva, edema pulmonar, fracción de eyección disminuida), cardiomiopatía restrictiva, isquemia de miocardio e infarto de miocardio, incluidos casos fatales. Algunos eventos ocurrieron en pacientes con función ventricular basal normal. En estudios clínicos con Kyprolis, estos eventos ocurrieron generalmente durante el curso de la terapia con Kyprolis. Han ocurrido muertes por paro cardiaco dentro de un periodo de un día de la administración de Kyprolis. En un ensayo aleatorizado, abierto, multicéntrico que evaluaba Kyprolis en combinación con lenalidomida y dexametasona (KRd) versus lenalidomida/dexametasona (Rd), la incidencia de eventos de falla cardiaca fue 6% en el grupo con KRd versus 4% en el grupo con Rd. En un ensayo aleatorizado, abierto, multicéntrico de Kyprolis más dexametasona (Kd) versus bortezomib más dexametasona (Vd), la incidencia de eventos de insuficiencia cardiaca fue 8% en el grupo con Kd versus 3% en el grupo con Vd.

Se recomienda el control de los pacientes con el fin de detectar signos y síntomas de insuficiencia cardiaca o isquemia cardiaca. Evaluar inmediatamente si sospecha toxicidad cardiaca. Suspender Kyprolis en caso de eventos adversos cardiacos Grado 3 o 4 hasta la recuperación y considerar el reinicio de Kyprolis con una reducción de nivel 1 de la dosis basados en la evaluación de riesgo/beneficio.

Además de requerirse hidratación adecuada antes de administrar cada dosis en el Ciclo 1, todos los pacientes deben monitorizarse para detectar evidencia de sobrecarga de volumen, especialmente en pacientes en riesgo de falla cardiaca. En pacientes con falla cardiaca en la línea base o en riesgo de falla cardiaca, ajustar la administración total de líquidos según sea clínicamente apropiado.

El riesgo de falla cardiaca aumenta en pacientes ≥ 75 años de edad comparado con pacientes < 75 años de edad. Los pacientes con falla cardiaca Clases III y IV

(según New York Heart Association), infarto de miocardio reciente, anormalidades de la conducción, angina o arritmias no controladas por medicamentos no fueron elegibles en los estudios clínicos. Estos pacientes pueden presentar mayor riesgo de complicaciones cardíacas y deben someterse a evaluación médica completa (incluyendo presión arterial y manejo de líquidos) antes de iniciar el tratamiento con Kyprolis y deben permanecer bajo estricto seguimiento.

Falla Renal Aguda

Han ocurrido casos de falla renal aguda en pacientes que recibieron Kyprolis. Los eventos adversos de insuficiencia renal (insuficiencia renal, falla renal aguda, falla renal) han ocurrido en aproximadamente 10% de los pacientes tratados con Kyprolis. Se reportaron casos de falla renal aguda con mayor frecuencia en pacientes con mieloma múltiple avanzado en recaída y refractario que recibieron Kyprolis en monoterapia. El riesgo fue mayor en pacientes con menor depuración de creatinina estimada en la línea base (calculada utilizando la ecuación de Cockcroft y Gault). Monitorizar la función renal evaluando de forma regular la creatinina sérica y/o la depuración estimada de creatinina. Reducir o suspender la dosis según corresponda.

Síndrome de Lisis Tumoral

Se han reportado casos de síndrome de lisis tumoral (SLT), incluidos desenlaces fatales, en pacientes que recibieron Kyprolis. Los pacientes con mieloma múltiple y una alta carga tumoral deben ser considerados de mayor riesgo de SLT. Asegurarse que los pacientes estén bien hidratados antes de la administración de Kyprolis en el Ciclo 1, y en los ciclos posteriores, según sea necesario. Considerar la administración de medicamentos para reducir el ácido úrico en pacientes en riesgo de SLT. Monitorizar por evidencia de SLT durante el tratamiento y manejar en forma rápida, incluyendo la interrupción de Kyprolis hasta que se resuelva el SLT.

Toxicidad Pulmonar

Han ocurrido casos de Síndrome de Distres Respiratorio Agudo (SDRA), falla respiratoria aguda, y enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda como neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial en menos del 1% de los pacientes que recibieron Kyprolis. Algunos eventos han sido mortales. En caso de toxicidad pulmonar inducida por el medicamento interrumpir Kyprolis.

Hipertensión Pulmonar

Se ha reportado hipertensión arterial pulmonar (HAP) en aproximadamente 1% de los pacientes tratados con Kyprolis siendo Grado 3 o superior en menos del 1% de los pacientes. Evaluar con imágenes cardíacas y/o con otros métodos según esté indicado. Suspendir Kyprolis en caso de hipertensión pulmonar hasta que se resuelva o retorne a la cifra basal y considerar si se debe reiniciar Kyprolis basados en la evaluación de riesgo/beneficio.

Disnea

Se reportó disnea en el 28% de los pacientes tratados con Kyprolis, siendo Grado 3 o superior en el 4% de los pacientes. Evaluar la disnea para excluir condiciones cardiopulmonares incluyendo falla cardíaca y síndromes pulmonares. Suspendir Kyprolis en caso de disnea Grado 3 o 4 hasta la resolución o retorno al nivel basal. Considerar el reinicio de Kyprolis con base en una evaluación de riesgo/beneficio.

Hipertensión

Se han observado casos de hipertensión, incluidas crisis hipertensiva y emergencia hipertensiva con Kyprolis. En un ensayo aleatorizado, abierto, multicéntrico que evaluó Kyprolis en combinación con KRd versus Rd, la incidencia de los eventos de hipertensión fue de 16% en el grupo con KRd versus 8% en el grupo con Rd. En un ensayo aleatorizado, abierto, multicéntrico de Kd versus Vd la incidencia de eventos de hipertensión fue 26% en el grupo con Kd versus 10% en el grupo con Vd. Algunos de estos eventos han sido mortales. Monitorizar la presión arterial de forma regular en todos los pacientes. Si la hipertensión no se puede controlar de forma adecuada, suspender Kyprolis y evaluar. Considerar el reinicio de Kyprolis con base en la evaluación de riesgo/beneficio.

Trombosis Venosa

Se han observado eventos tromboembólicos venosos (incluyendo trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) con Kyprolis. En el Estudio 1, la incidencia de eventos tromboembólicos venosos durante los primeros 12 ciclos fue del 13% en el grupo de KRd versus el 6% en el grupo lenalidomida/dexametasona (Rd). En el Estudio 2, la incidencia de eventos tromboembólicos venosos en los meses 1-6 fue 9% en el brazo Kyprolis/dexametasona (Kd) versus 2% en el brazo bortezomib/dexametasona (Vd). La incidencia de eventos tromboembólicos venosos con Kyprolis en monoterapia fue de 2%.

Se recomienda tromboprolifaxis en pacientes que se encuentran bajo tratamiento en terapia combinada de Kyprolis y dexametasona o de lenalidomida y

dexametasona. El régimen de tromboprolifaxis debe basarse en la evaluación de los riesgos subyacentes del paciente.

Los pacientes que estén utilizando anticonceptivos orales o un método hormonal de anticoncepción asociado con riesgo de trombosis deben considerar la utilización de un método de anticoncepción efectivo alternativo durante el tratamiento con Kyprolis en combinación con dexametasona o en combinación con lenalidomida y dexametasona.

Reacciones a la Infusión

Han ocurrido reacciones a la infusión, incluyendo reacciones potencialmente mortales en pacientes que recibieron Kyprolis. Los síntomas incluyen fiebre, escalofríos, artralgia, mialgia, eritema/rubor facial, edema facial, vómito, debilidad, dificultad respiratoria, hipotensión, síncope, opresión torácica o angina. Estas reacciones pueden ocurrir inmediatamente o en las 24 horas luego de la infusión de Kyprolis. Administrar dexametasona previo a Kyprolis para reducir la incidencia y severidad de las reacciones a la infusión. Informar a los pacientes del riesgo y de los síntomas y que deben contactar al médico inmediatamente si ocurren síntomas por la infusión.

Hemorragia y Trombocitopenia

Se han reportado casos de hemorragia fatal o seria en pacientes tratados con Kyprolis. Los eventos hemorrágicos incluyeron hemorragias gastrointestinal, pulmonar e intracraneal y epistaxis. El sangrado puede ser espontáneo, y se ha presentado hemorragia intracraneal sin trauma. La hemorragia se ha reportado en pacientes que tenían recuentos de plaquetas bajos o normales. También se ha reportado hemorragia en pacientes que no se encontraban bajo terapia antiplaquetaria o anticoagulación. Se recomienda evaluar inmediatamente los signos y síntomas de pérdida de la sangre. Se deberá reducir o interrumpir la dosis, según sea apropiado.

Kyprolis causa trombocitopenia con nadir de plaquetas observado entre los Días 8 y 15 de cada ciclo de 28 días con recuperación del recuento de plaquetas en la línea base, por lo general, al inicio del siguiente ciclo. Se reportó trombocitopenia en aproximadamente el 40% de los pacientes en estudios clínicos con Kyprolis. Monitorizar los recuentos de plaquetas frecuentemente durante el tratamiento con Kyprolis. Reducir o suspender la administración según sea apropiado.

Puede presentarse hemorragia.

Toxicidad Hepática y Falla Hepática

Se han reportado casos de falla hepática, incluyendo casos fatales ($< 1\%$) durante el tratamiento con Kyprolis. Kyprolis puede ocasionar elevaciones de transaminasas en suero. Monitorizar las enzimas hepáticas de forma regular, independientemente de los valores basales. Reducir o suspender la administración de la dosis según sea apropiado.

Microangiopatía Trombótica

Se han reportado casos de microangiopatía trombótica, incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica/síndrome hemolítico urémico (PTT/SHU) en pacientes que recibieron Kyprolis. Algunos de estos eventos fueron fatales. Monitorizar por posibles signos y síntomas de PTT/SHU. Si se sospecha el diagnóstico, interrumpir la administración de Kyprolis y evaluar. Si se excluye el diagnóstico de PTT/SHU, puede reiniciarse el tratamiento con Kyprolis. Se desconoce la seguridad del reinicio de la terapia con Kyprolis en pacientes que hayan presentado PTT/SHU.

Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible

Se han reportado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes que recibieron Kyprolis. El SEPR, anteriormente denominado Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR), es un trastorno neurológico, que se puede presentar con convulsiones, dolor de cabeza, letargia, confusión, ceguera, alteración de la conciencia y otras alteraciones visuales y neurológicas, además de hipertensión, y el diagnóstico es confirmado por medio de imágenes neuroradiológicas (IRM). Suspender Kyprolis si se sospecha de SEPR y evaluar. Se desconoce la seguridad del reinicio de la terapia con Kyprolis en pacientes que hayan presentado SEPR.

Toxicidad Embriofetal

Basado en su mecanismo de acción y los hallazgos en animales, Kyprolis puede ocasionar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas usando Kyprolis. Carfilzomib causó toxicidad embrio-fetal en conejas gestantes a dosis que son inferiores a las recomendadas en pacientes.

Se debe recomendar a las mujeres en edad gestacional evitar quedar embarazadas mientras están siendo tratadas con Kyprolis. Se debe recomendar a los hombres en edad reproductiva que eviten procrear mientras estén siendo tratados con Kyprolis. Se debe recomendar a las mujeres que usen Kyprolis

durante el embarazo, o que queden embarazadas durante el tratamiento con Kyprolis, el potencial riesgo para el feto.

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

- **Modificación de Dosificación**
- **Modificación de Advertencias y Precauciones**
- **Inserto e Información Para Prescribir Versión 5, de abril de 2017**

Nueva Dosificación:

Precauciones de Administración

Control de la Hidratación, Líquidos y Electrolitos

Se requiere hidratación adecuada antes de administrar las dosis en el Ciclo 1, especialmente en pacientes con un alto riesgo de síndrome de lisis tumoral o toxicidad renal. La hidratación recomendada incluye líquidos orales (30 mL por kg al menos 48 horas antes del Día 1 del Ciclo 1) y líquidos intravenosos (250 mL a 500 mL de líquidos intravenosos apropiados antes de cada dosis en el Ciclo 1). En caso de ser necesario, administrar de 250 mL a 500 mL de líquidos intravenosos adicionales, luego de la administración de Kyprolis. Continuar la hidratación oral y/o intravenosa a necesidad, en ciclos posteriores. Monitorizar a los pacientes para detectar signos de sobrecarga de volumen y ajustar la hidratación a las necesidades individuales del paciente, especialmente en pacientes con insuficiencia cardíaca o con riesgo de padecerla

Durante el tratamiento con Kyprolis, monitorizar los niveles de potasio en suero de forma regular.

Premedicaciones

En monoterapia, pre medicar con 4 mg de dexametasona (o con la dosis recomendada de dexametasona en el caso de terapia combinada vía oral o intravenosa al menos 30 minutos, pero no más de 4 horas, antes de todas las dosis de Kyprolis durante el Ciclo 1 para reducir la incidencia y severidad de las reacciones a la infusión. Reiniciar la premedicación con dexametasona si estos síntomas ocurren durante ciclos posteriores.

Administración

Administrar como infusión durante 10 o 30 minutos, dependiendo del régimen de dosis de Kyprolis. No se debe administrar en bolo. Lavar la línea de administración intravenosa con solución salina o con dextrosa al 5% para inyección USP, inmediatamente antes y después de la administración de Kyprolis. No mezclar Kyprolis ni administrarlo como infusión con otros medicamentos.

Cálculo de la Dosis

Calcular la dosis de Kyprolis usando el área de superficie corporal del paciente en la línea base. Los pacientes con un área de superficie corporal superior a 2,2 m² deben recibir una dosis basada en el área de superficie corporal de 2,2 m².

Tromboprofilaxis

Se recomienda realizar tromboprofilaxis en el caso de pacientes tratados con Kyprolis en combinación con dexametasona o con lenalidomida más dexametasona. El régimen de tromboprofilaxis debe establecerse con base en una evaluación de los riesgos subyacentes del paciente.

Profilaxis para la Infección

Considerar la profilaxis antiviral para pacientes bajo tratamiento con Kyprolis para reducir el riesgo de reactivación del herpes zoster.

Pacientes en Hemodiálisis

Administrar Kyprolis después del procedimiento de hemodiálisis.

Dosis Recomendada

Kyprolis en Combinación con Lenalidomida, y Dexametasona

Para el régimen de terapia combinada con lenalidomida y dexametasona, administrar Kyprolis por vía intravenosa como infusión durante 10 minutos, dos días consecutivos, cada semana durante 3 semanas, seguido de un periodo de descanso de 12 días, como se muestra en la Tabla 1. Cada periodo de 28 días se considera un ciclo de tratamiento. La dosis inicial recomendada de Kyprolis es de 20 mg/m² los Días 1 y 2 del Ciclo 1. Si se tolera, incrementar a una dosis de 27 mg/m² el Día 8 del Ciclo 1. A partir del Ciclo 13, omitir las dosis de Kyprolis los Días 8 y 9. Interrumpir Kyprolis

después del Ciclo 18. En los Días 1-21 se administran 25 mg de lenalidomida por vía oral, y en los Días 1, 8, 15, y

22 de los ciclos de 28 días se administran 40 mg de dexametasona por vía oral o intravenosa.

Tabla 1: Kyprolis (Infusión de 10 Minutos) en Combinación con Lenalidomida y Dexametasona

	Ciclo 1										
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4	
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Días 23-28
KYPROLIS (mg/m²)	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomida	25 mg diarios los Días 1-21									-	-
	Ciclos 2 al 12										
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4	
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Días 23-28
KYPROLIS (mg/m²)	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomida	25 mg diarios los Días 1-21									-	-
	Ciclos 13 en adelante ^a										
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4	
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Días 23-28
KYPROLIS (mg/m²)	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomida	25 mg diarios los Días 1-21									-	-

^a KYPROLIS se administra hasta el Ciclo 18; posteriormente se continúa con lenalidomida y dexametasona.

Continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o hasta que ocurra toxicidad inaceptable. Consultar la Información para Prescribir de

lenalidomida y dexametasona sobre la administración concomitante de otros medicamentos que puedan ser necesarios con el uso de estos agentes, como la profilaxis con anticoagulantes o con antiácidos.

Kyprolis en Combinación con Dexametasona

Para el régimen en combinación con dexametasona, administrar Kyprolis intravenosamente como una infusión de 30 minutos en dos días consecutivos, cada semana durante tres semanas, seguido por un periodo de descanso de 12 días como se muestra en la Tabla 2. Cada periodo de 28 días se considera un ciclo de tratamiento. Administrar Kyprolis como infusión de 30 minutos a una dosis inicial de 20 mg/m² en los Días 1 y 2 del Ciclo 1. Si se tolera, aumentar a una dosis de 56 mg/m² el Día 8 del Ciclo 1. Dexametasona 20 mg se administra vía oral o intravenosa los Días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, y 23 de cada ciclo de 28 días. Administrar dexametasona 30 minutos a 4 horas antes de administrar Kyprolis.

Tabla 2: Kyprolis (Infusión de 30 Minutos) en Combinación con Dexametasona^a

	Ciclo 1											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m ²)	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
	Ciclos 2 en adelante											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m ²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-

^a El tiempo de infusión es 30 minutos y permanecerá consistente durante todo el régimen.

Continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o hasta que ocurra toxicidad inaceptable. Consulte la Información para Prescribir de dexametasona para otros medicamentos concomitantes.

Kyprolis en Monoterapia

En monoterapia, administrar Kyprolis por vía intravenosa (IV) como infusión de 10 minutos como se describe a continuación.

Administrar Kyprolis en dos días consecutivos, cada semana durante tres semanas, seguido de un periodo de descanso de 12 días. Cada periodo de 28 días se considera un ciclo de tratamiento.

Infusión de 10 Minutos

Administrar Kyprolis por vía intravenosa como una infusión de 10 minutos. La dosis inicial de Kyprolis recomendada es de 20 mg/m² los Días 1 y 2 del Ciclo 1. Si se tolera, incrementar a 27 mg/m² el Día 8 del Ciclo 1. A partir del Ciclo 13, omitir las dosis de los Días 8 y 9 de KYPROLIS (ver Tabla 3). Continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o hasta que ocurra toxicidad inaceptable.

Tabla 3: Kyprolis en Monoterapia (Infusión de 10 Minutos)^a

	Ciclo 1									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Días 22-28
KYPROLIS (mg/m ²)	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-
	Ciclos 2 al 12									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Días 22-28
KYPROLIS (mg/m ²)	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-
	Ciclos 13 en adelante									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Días 22-28
KYPROLIS (mg/m ²)	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-
Toxicidad Hematológica					Acción Recomendada					

^a El tiempo de infusión permanece igual durante todo el tratamiento. Para cada dosis de KYPROLIS del Ciclo 1 es necesaria la premedicación con dexametasona.

Modificar la dosis con base en la toxicidad. Las acciones recomendadas y modificaciones de dosis para Kyprolis se presentan en la Tabla 4. Las reducciones de los niveles de dosis se presentan en la Tabla 5. Para las recomendaciones de dosis, consultar la Información para Prescribir de lenalidomida y dexametasona, respectivamente.

Modificaciones de Dosis Basadas en Toxicidades

Tabla 4: Modificaciones de Dosis por Toxicidad^a Durante el Tratamiento

RAN < 0,5 x 10⁹/L	- Suspender la dosis - Si se recupera a $\geq 0,5 \times 10^9$/L, continuar al mismo nivel de dosis - Para disminuciones posteriores a < 0,5 x 10⁹/L, seguir las mismas recomendaciones señaladas anteriormente y considere una reducción nivel 1 de la dosis cuando reinicie Kyprolis^a
Neutropenia febril RAN < 0,5 x 10⁹/L y temperatura oral > 38,5°C o dos lecturas consecutivas de > 38,0°C durante 2 horas	- Suspender la dosis - Si el RAN regresa al valor basal y se resuelve la fiebre reiniciar al mismo nivel de dosis.
Plaquetas < 10 x 10⁹/L o evidencia de hemorragia con trombocitopenia	- Suspender la dosis - Si se recupera a $\geq 10 \times 10^9$/L y/o se controla la hemorragia, continuar al mismo nivel de dosis - Para disminuciones posteriores a < 10 x 10⁹/L, seguir las mismas recomendaciones señaladas anteriormente y considere una reducción nivel 1 de la dosis cuando reinicie Kyprolis^a
Toxicidad Renal	Acción Recomendada
- Creatinina sérica $\geq 2 \times$ línea base, o - Depuración de creatinina < 15 mL/min, o disminución de la depuración de creatinina a $\leq 50\%$ de la línea base, o si se requiere hemodiálisis	- Suspender la dosis y continuar monitorizando la función renal (creatinina sérica o depuración de creatinina) - Si se atribuye a Kyprolis, reiniciar cuando la función renal se recupere hasta el 25% de la línea base; inicie a nivel 1 de reducción de dosis^a - Si no se atribuye a Kyprolis, se puede reiniciar la administración de la dosis a discreción del médico - Para pacientes en hemodiálisis que están recibiendo Kyprolis, la dosis se debe administrar después del procedimiento de hemodiálisis
Otras Toxicidades No Hematológicas	Acción Recomendada
Todas las demás toxicidades severas o potencialmente mortales^b no hematológicas	- Suspender la dosis hasta que se recupere o retorne al valor basal - Considere reiniciar el siguiente esquema de tratamiento a nivel 1 de reducción de dosis^a

RAN = recuento absoluto de neutrófilos

^a Ver Tabla 5 para reducciones del nivel de dosis.

^b Grado 3 y 4 según CTCAE.

Tabla 5: Reducciones del Nivel de Dosis para Kyprolis

Régimen	Dosis	Primera Reducción de Dosis	Segunda Reducción de Dosis	Tercera Reducción de Dosis
Monoterapia (20/27 mg/m ²)	27 mg/m ²	20 mg/m ²	15 mg/m ^{2a}	-
Kyprolis, Lenalidomida y Dexametasona	27 mg/m ²	20 mg/m ²	15 mg/m ^{2a}	-
Kyprolis y Dexametasona	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²	27 mg/m ^{2a}

Nota: El tiempo de infusión permanece igual durante la(s) reducción(es) de dosis.

^a Si los síntomas persisten, suspenda el tratamiento con Kyprolis.

Modificaciones de la Dosis para Utilización en Falla Hepática

En pacientes con falla hepática leve o moderada, reducir la dosis de Kyprolis en 25%. No pueden darse recomendaciones de dosificación en pacientes con falla hepática severa.

Dosis en Pacientes con Enfermedad Renal Terminal

En pacientes con enfermedad renal terminal que están recibiendo diálisis, administrar Kyprolis después del procedimiento de hemodiálisis.

Reconstitución y Preparación para Administración Intravenosa

Los viales de Kyprolis no contienen preservantes antimicrobianos y son de uso único.

Los viales no abiertos de Kyprolis son estables hasta la fecha de caducidad indicada en el empaque cuando son almacenados en el empaque original entre 2°C a 8°C. La solución reconstituida contiene carfilzomib a una concentración de 2 mg/mL. La cantidad de Kyprolis contenida en un vial de un solo uso (60 mg de carfilzomib) puede superar la dosis requerida. Se debe tener precaución al calcular la cantidad administrada para evitar una sobredosis. Leer las instrucciones de preparación completas antes de su reconstitución. Cuando la solución y el contenedor lo permitan, los medicamentos parenterales deberán inspeccionarse visualmente para detectar material particulado y alteración de la decoloración antes de la administración

Pasos en la Reconstitución/Preparación:

9. Remover el vial del refrigerador justo antes de usar.
10. Calcular la dosis (mg/m^2) y el número de viales de KYPROLIS necesarios, utilizando el área de superficie corporal (ASC) basal del paciente. Los pacientes con un ASC superior a $2,2 \text{ m}^2$ deben recibir una dosis basada en un ASC de $2,2 \text{ m}^2$. No son necesarios ajustes de la dosis para cambios de peso menor o igual al 20%.
11. Utilizar una aguja calibre 21 o de un calibre mayor (aguja de 0,8 mm o de menor diámetro externo) para reconstituir asépticamente cada vial inyectando lentamente 29 mL de Agua Estéril para Inyección, USP, a través del tapón y dirigiendo la solución hacia la pared interior del vial para minimizar la formación de espuma.



12. Girar suavemente y/o invertir lentamente el vial durante aproximadamente 1 minuto, o hasta completar la disolución. No agitar para evitar la formación de espuma. Si aparece espuma, dejar reposar la solución en el vial hasta que desaparezca la espuma (durante 5 minutos aproximadamente) y la solución se aclare.

13. Inspeccionar visualmente para detectar material particulado o alteración de la coloración antes de la administración. El producto reconstituido debe ser una solución nítida sin color y no debe administrarse si se observa alteración de la coloración o material particulado.
14. Desechar todo el producto sobrante en el vial. NO acumule porciones no utilizadas de los viales.
15. Opcionalmente, Kyprolis puede administrarse en una bolsa intravenosa.
16. Cuando se administre en bolsa intravenosa, utilizar una aguja calibre 21 o una aguja de un calibre mayor (aguja de 0,8 mm o de menor diámetro externo) para retirar la dosis calculada del vial y diluir en una bolsa intravenosa de 50 mL o 100 mL que contenga Dextrosa para Inyección al 5%, USP (con base en la dosis total calculada y el tiempo de infusión).

Las estabildades de Kyprolis reconstituido a varias temperaturas y según contenedor se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6: Estabilidad de Kyprolis Reconstituido

Condiciones de Almacenamiento de Kyprolis Reconstituido	Estabilidad ^a por Contenedor		
	Vial	Jeringa	Bolsa Intravenosa ^b (D5W ^b)
Refrigerado (2°C a 8°C)	24 horas	24 horas	24 horas
Temperatura Ambiente (15°C a 30°C)	4 horas	4 horas	4 horas

^a El tiempo total desde la reconstitución hasta la administración no debe exceder las 24 horas.

^b Dextrosa para Inyección al 5%, USP.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Toxicidades Cardiacas

Luego de la aplicación de Kyprolis, se ha presentado el inicio o empeoramiento de falla cardíaca preexistente (por ejemplo, falla cardíaca congestiva, edema pulmonar, fracción de eyección disminuida), cardiomiopatía restrictiva, isquemia de miocardio e infarto de miocardio, incluidos casos fatales. Algunos eventos ocurrieron en pacientes con función ventricular basal normal. En estudios clínicos con Kyprolis, estos eventos ocurrieron generalmente durante el curso de la terapia con Kyprolis. Han ocurrido muertes por paro cardíaco dentro de un periodo de un día de la administración de Kyprolis. En un ensayo aleatorizado, abierto, multicéntrico que evaluaba Kyprolis en combinación con lenalidomida y dexametasona (KRd) versus lenalidomida/dexametasona (Rd), la incidencia de eventos de falla cardíaca fue 6% en el grupo con KRd versus 4% en el grupo con Rd. En un ensayo aleatorizado, abierto, multicéntrico de Kyprolis más dexametasona (Kd) versus bortezumib más dexametasona (Vd), la incidencia de eventos de insuficiencia cardíaca fue 8% en el grupo con Kd versus 3% en el grupo con Vd.

Se recomienda el control de los pacientes con el fin de detectar signos y síntomas de insuficiencia cardíaca o isquemia cardíaca. Evaluar inmediatamente si sospecha toxicidad cardíaca. Suspender Kyprolis en caso de eventos adversos cardíacos Grado 3 o 4 hasta la recuperación y considerar el reinicio de Kyprolis con una reducción de nivel 1 de la dosis basados en la evaluación de riesgo/beneficio.

Además de requerirse hidratación adecuada antes de administrar cada dosis en el Ciclo 1, todos los pacientes deben monitorizarse para detectar evidencia de sobrecarga de volumen, especialmente en pacientes en riesgo de falla cardíaca. En pacientes con falla cardíaca en la línea base o en riesgo de falla cardíaca, ajustar la administración total de líquidos según sea clínicamente apropiado.

El riesgo de falla cardíaca aumenta en pacientes ≥ 75 años de edad comparado con pacientes < 75 años de edad. Los pacientes con falla cardíaca Clases III y IV (según New York Heart Association), infarto de miocardio reciente, anormalidades de la conducción, angina o arritmias no controladas por medicamentos no fueron elegibles en los estudios clínicos. Estos pacientes pueden presentar mayor riesgo de complicaciones cardíacas y deben someterse a evaluación médica completa (incluyendo presión arterial y manejo de líquidos) antes de iniciar el tratamiento con Kyprolis y deben permanecer bajo estricto seguimiento.

Falla Renal Aguda

Han ocurrido casos de falla renal aguda en pacientes que recibieron Kyprolis. Los eventos adversos de insuficiencia renal (insuficiencia renal, falla renal aguda, falla renal) han ocurrido en aproximadamente 10% de los pacientes tratados con Kyprolis. Se reportaron casos de falla renal aguda con mayor frecuencia en pacientes con mieloma múltiple avanzado en recaída y refractario que recibieron Kyprolis en monoterapia. El riesgo fue mayor en pacientes con menor depuración de creatinina estimada en la línea base (calculada utilizando la ecuación de Cockcroft y Gault). Monitorizar la función renal evaluando de forma regular la creatinina sérica y/o la depuración estimada de creatinina. Reducir o suspender la dosis según corresponda.

Síndrome de Lisis Tumoral

Se han reportado casos de síndrome de lisis tumoral (SLT), incluidos desenlaces fatales, en pacientes que recibieron Kyprolis. Los pacientes con mieloma múltiple y una alta carga tumoral deben ser considerados de mayor riesgo de SLT. Asegurarse que los pacientes estén bien hidratados antes de la administración de Kyprolis en el Ciclo 1, y en los ciclos posteriores, según sea necesario. Considerar la administración de medicamentos para reducir el ácido úrico en pacientes en riesgo de SLT. Monitorizar por evidencia de SLT durante el tratamiento y manejar en forma rápida, incluyendo la interrupción de Kyprolis hasta que se resuelva el SLT.

Toxicidad Pulmonar

Han ocurrido casos de Síndrome de Distres Respiratorio Agudo (SDRA), falla respiratoria aguda, y enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda como neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial en menos del 1% de los pacientes que recibieron Kyprolis. Algunos eventos han sido mortales. En caso de toxicidad pulmonar inducida por el medicamento interrumpir Kyprolis.

Hipertensión Pulmonar

Se ha reportado hipertensión arterial pulmonar (HAP) en aproximadamente 1% de los pacientes tratados con Kyprolis siendo Grado 3 o superior en menos del 1% de los pacientes. Evaluar con imágenes cardíacas y/o con otros métodos según esté indicado. Suspender Kyprolis en caso de hipertensión pulmonar hasta que se resuelva o retorne a la cifra basal y considerar si se debe reiniciar Kyprolis basados en la evaluación de riesgo/beneficio.

Disnea

Se reportó disnea en el 28% de los pacientes tratados con Kyprolis, siendo Grado 3 o superior en el 4% de los pacientes. Evaluar la disnea para excluir condiciones cardiopulmonares incluyendo falla cardíaca y síndromes pulmonares. Suspender Kyprolis en caso de disnea Grado 3 o 4 hasta la resolución o retorno al nivel basal. Considerar el reinicio de Kyprolis con base en una evaluación de riesgo/beneficio.

Hipertensión

Se han observado casos de hipertensión, incluidas crisis hipertensiva y emergencia hipertensiva con Kyprolis. En un ensayo aleatorizado, abierto, multicéntrico que evaluó Kyprolis en combinación con KRd versus Rd, la incidencia de los eventos de hipertensión fue de 16% en el grupo con KRd versus 8% en el grupo con Rd. En un ensayo aleatorizado, abierto, multicéntrico de Kd versus Vd la incidencia de eventos de hipertensión fue 26% en el grupo con Kd versus 10% en el grupo con Vd. Algunos de estos eventos han sido mortales. Monitorizar la presión arterial de forma regular en todos los pacientes. Si la hipertensión no se puede controlar de forma adecuada, suspender Kyprolis y evaluar. Considerar el reinicio de Kyprolis con base en la evaluación de riesgo/beneficio.

Trombosis Venosa

Se han observado eventos tromboembólicos venosos (incluyendo trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) con Kyprolis. En el Estudio 1, la incidencia de eventos tromboembólicos venosos durante los primeros 12 ciclos fue del 13% en el grupo de KRd versus el 6% en el grupo lenalidomida/dexametasona (Rd). En el Estudio 2, la incidencia de eventos tromboembólicos venosos en los meses 1-6 fue 9% en el brazo Kyprolis/dexametasona (Kd) versus 2% en el brazo bortezomib/dexametasona (Vd). La incidencia de eventos tromboembólicos venosos con Kyprolis en monoterapia fue de 2%.

Se recomienda trombopprofilaxis en pacientes que se encuentran bajo tratamiento en terapia combinada de Kyprolis y dexametasona o de lenalidomida y dexametasona. El régimen de trombopprofilaxis debe basarse en la evaluación de los riesgos subyacentes del paciente.

Los pacientes que estén utilizando anticonceptivos orales o un método hormonal de anticoncepción asociado con riesgo de trombosis deben considerar la utilización de un método de anticoncepción efectivo alternativo.

durante el tratamiento con Kyprolis en combinación con dexametasona o en combinación con lenalidomida y dexametasona.

Reacciones a la Infusión

Han ocurrido reacciones a la infusión, incluyendo reacciones potencialmente mortales en pacientes que recibieron Kyprolis. Los síntomas incluyen fiebre, escalofríos, artralgia, mialgia, eritema/rubor facial, edema facial, vómito, debilidad, dificultad respiratoria, hipotensión, síncope, opresión torácica o angina. Estas reacciones pueden ocurrir inmediatamente o en las 24 horas luego de la infusión de Kyprolis. Administrar dexametasona previo a Kyprolis para reducir la incidencia y severidad de las reacciones a la infusión. Informar a los pacientes del riesgo y de los síntomas y que deben contactar al médico inmediatamente si ocurren síntomas por la infusión.

Hemorragia y Trombocitopenia

Se han reportado casos de hemorragia fatal o seria en pacientes tratados con Kyprolis. Los eventos hemorrágicos incluyeron hemorragias gastrointestinal, pulmonar e intracraneal y epistaxis. El sangrado puede ser espontáneo, y se ha presentado hemorragia intracraneal sin trauma. La hemorragia se ha reportado en pacientes que tenían recuentos de plaquetas bajos o normales. También se ha reportado hemorragia en pacientes que no se encontraban bajo terapia antiplaquetaria o anticoagulación. Se recomienda evaluar inmediatamente los signos y síntomas de pérdida de la sangre. Se deberá reducir o interrumpir la dosis, según sea apropiado.

Kyprolis causa trombocitopenia con nadir de plaquetas observado entre los Días 8 y 15 de cada ciclo de 28 días con recuperación del recuento de plaquetas en la línea base, por lo general, al inicio del siguiente ciclo. Se reportó trombocitopenia en aproximadamente el 40% de los pacientes en estudios clínicos con Kyprolis. Monitorizar los recuentos de plaquetas frecuentemente durante el tratamiento con Kyprolis. Reducir o suspender la administración según sea apropiado.

Puede presentarse hemorragia.

Toxicidad Hepática y Falla Hepática

Se han reportado casos de falla hepática, incluyendo casos fatales (< 1%) durante el tratamiento con Kyprolis. Kyprolis puede ocasionar elevaciones de transaminasas en suero. Monitorizar las enzimas hepáticas de forma

regular, independientemente de los valores basales. Reducir o suspender la administración de la dosis según sea apropiado.

Microangiopatía Trombótica

Se han reportado casos de microangiopatía trombótica, incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica/síndrome hemolítico urémico (PTT/SHU) en pacientes que recibieron Kyprolis. Algunos de estos eventos fueron fatales. Monitorizar por posibles signos y síntomas de PTT/SHU. Si se sospecha el diagnóstico, interrumpir la administración de Kyprolis y evaluar. Si se excluye el diagnóstico de PTT/SHU, puede reiniciarse el tratamiento con Kyprolis. Se desconoce la seguridad del reinicio de la terapia con Kyprolis en pacientes que hayan presentado PTT/SHU.

Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible

Se han reportado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes que recibieron Kyprolis. El SEPR, anteriormente denominado Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR), es un trastorno neurológico, que se puede presentar con convulsiones, dolor de cabeza, letargia, confusión, ceguera, alteración de la conciencia y otras alteraciones visuales y neurológicas, además de hipertensión, y el diagnóstico es confirmado por medio de imágenes neuroradiológicas (IRM). Suspender Kyprolis si se sospecha de SEPR y evaluar. Se desconoce la seguridad del reinicio de la terapia con Kyprolis en pacientes que hayan presentado SEPR.

Toxicidad Embriofetal

Basado en su mecanismo de acción y los hallazgos en animales, Kyprolis puede ocasionar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas usando Kyprolis. Carfilzomib causó toxicidad embrio-fetal en conejas gestantes a dosis que son inferiores a las recomendadas en pacientes.

Se debe recomendar a las mujeres en edad gestacional evitar quedar embarazadas mientras están siendo tratadas con Kyprolis. Se debe recomendar a los hombres en edad reproductiva que eviten procrear mientras estén siendo tratados con Kyprolis. Se debe recomendar a las mujeres que usen Kyprolis durante el embarazo, o que queden embarazadas durante el tratamiento con Kyprolis, el potencial riesgo para el feto.

**3.6.8. CUBICIN® POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE O INFUSIÓN
350mg
CUBICIN® POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A
SOLUCIÓN INYECTABLE 500mg**

Expediente : 19981180/19981181
Radicado : 2017076074/ 2017076075
Fecha : 31/05/2017
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición:

- Cada vial con Polvo para solución de infusión contiene 350mg de Daptomicina
- Cada vial con Polvo para solución de infusión contiene 500mg de Daptomicina

Forma Farmacéutica: Polvo para solución de infusión

Indicaciones:

- Tratamiento de las infecciones complicadas de la piel y las partes blandas y de las infecciones sanguíneas (bacteremia) por staphylococcus aureus, incluida la endocarditis infecciosa derecha producida por cepas resistentes o sensibles a la meticilina, en los adultos.
- Es activo solamente contra las bacterias gram positivas.
- En las infecciones mixtas en las que se sospecha la participación de bacterias gram-negativas o de ciertos tipos de bacterias anaerobias, cubicin debe coadministrarse con uno o varios antibacterianos adecuados

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la daptomicina o alguno de sus excipientes. Este medicamento no está indicado en neumonía, ni en endocarditis infecciosa izquierda.

Reacciones anafilácticas o de hipersensibilidad:

Se han notificado reacciones anafilácticas y de hipersensibilidad con el uso de casi todos los antibacterianos, incluido cubicin. Si se produce una reacción alérgica a cubicin, se debe suspender su administración e instaurar el tratamiento apropiado.

Neumonía:

Cubicin no está indicado para el tratamiento de la neumonía. En los estudios clínicos se ha demostrado que cubicin no es eficaz como tratamiento de la

neumonía extrahospitalaria (neumonía por inhalación o por transmisión aérea), debido a que se une al tensioactivo pulmonar, con la consiguiente inactivación.

Efectos sobre el músculo esquelético:

Se han comunicado elevaciones de la creatina-cinasa plasmática, así como mialgia, debilidad y rabdomiólisis durante el tratamiento con cubicin.

Se recomienda:

- Vigilar a los pacientes que reciben cubicin para detectar la aparición de mialgias o de debilidad muscular, especialmente en las partes acras de las extremidades.
- Determinar la concentración de creatina-cinasa al inicio y a intervalos regulares durante el tratamiento (al menos una vez por semana) en los pacientes que reciben cubicin, con mayor frecuencia en las personas que reciben tratamiento simultáneo (o han recibido un tratamiento reciente) con un inhibidor de la hmg-coa reductasa.
- Vigilar más de una vez por semana a los pacientes que presentan elevaciones de la creatina-cinasa durante el tratamiento con cubicin.
- Suspender definitivamente la administración de cubicin en los pacientes con signos y síntomas criptógenos de miopatía acompañados de elevaciones de la creatina-cinasa por encima de 1000 u/l (aproximadamente 5 veces mayor que el límite superior del intervalo normal de valores [Isn]), así como en los pacientes asintomáticos con elevaciones considerables de la creatina-cinasa, superiores a 2000 u/l ($=10 \times \text{Isn}$).
- Considerar la posibilidad de interrumpir temporalmente la administración de medicamentos asociados a rabdomiólisis, como los inhibidores de la hmg-coa reductasa, en los pacientes que reciben cubicin.

Neuropatía periférica:

Los facultativos deben estar atentos a la aparición de signos y síntomas de neuropatía periférica en los pacientes que reciben cubicin.

No se debe administrar cubicin a los pacientes menores de un año porque cabría la posibilidad de que se produjeran efectos musculares, neuromusculares o del sistema nervioso (central o periférico) como los observados en perros recién nacidos.

Neumonía eosinofílica:

Se han notificado casos de neumonía eosinofílica en pacientes tratados con cubicin. En los casos notificados asociados a cubicin, los pacientes tenían fiebre, disnea con insuficiencia respiratoria hipóxica, e infiltrados pulmonares difusos. Por lo general, la neumonía eosinofílica se manifestaba entre 2 y 4 semanas después.

del inicio del tratamiento con cubicin y cedía al cesar el mismo e instaurar un tratamiento corticoesteroideo. Se han registrado recidivas de neumonía eosinofílica tras una nueva exposición al medicamento. Los pacientes que padezcan tales signos y síntomas durante el tratamiento con cubicin deben ser objeto de una evaluación médica inmediata que incluya, si

procede, un lavado broncoalveolar a fin de desechar otras causas (p. ej., bacteriosis, micosis, parasitosis, comedicación) y debe suspenderse sin demora la administración de cubicin. Se recomienda un tratamiento con corticoesteroides sistémicos.

Diarrea asociada a *clostridium difficile*:

Se han notificado casos de diarrea asociada a *clostridium difficile* con el uso de casi todos los antibacterianos, como cubicin. Si se sospecha o se confirma la aparición de tal diarrea, puede que sea necesario retirar el tratamiento con cubicin e instituir un tratamiento sustitutivo adecuado, si procede clínicamente.

Persistencia o recidiva de la bacteriemia y la endocarditis por *s. aureus*:

Se deben realizar hemocultivos repetidos a los pacientes que padezcan una bacteriemia o una endocarditis por *s. aureus* de carácter persistente o recidivante, o cuya respuesta clínica sea insuficiente. Si el hemocultivo da positivo con respecto a *s. aureus*, debe realizarse un antibiograma para determinar la concentración inhibidora mínima de la cepa aislada mediante un procedimiento convencional. También debe realizarse una evaluación diagnóstica del paciente para descartar la posibilidad de que existan focos ocultos de infección. Puede que sea necesario proceder a intervenciones quirúrgicas apropiadas (p. ej., desbridamiento, eliminación de prótesis, sustitución de válvulas) o cambiar el tratamiento antibacteriano.

Microrganismos no sensibles:

El uso de antibacterianos puede propiciar la proliferación excesiva de microrganismos no sensibles. En caso de sobreinfección durante la terapia, deben tomarse las medidas apropiadas.

Poblaciones especiales:

Disfunción renal:

En los pacientes con disfunción renal es preciso controlar la función renal y la concentración de creatinina más de una vez por semana.

Interferencia de pruebas serológicas:

Interacciones farmacológicas y con pruebas analíticas

Se ha observado una falsa prolongación del tiempo de protrombina (tp) y una falsa elevación del índice internacional normalizado (IIN) cuando se utilizan como reactivas ciertas tromboplastinas recombinadas.

El interesado solicita ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la comisión revisora la aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Modificación de Dosificación
- Modificación de Indicaciones
- Modificación de Precauciones y Advertencias
- Modificación en las instrucciones de uso
- Modificación en el ítem de uso en poblaciones específicas
- Inserto e Información Para Prescribir Versión 032017

Nueva Dosificación:

General:

- Cubicin® es dado por administración intravenosa (IV)
- Cubicin® es un producto estéril contenido en un vial de dosis única

Adultos:

Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos

Cubicin®, en dosis de 4 mg/Kg, se administra a pacientes adultos por vía intravenosa en solución de cloruro de sodio al 0,9% como infusión durante 30 minutos o por inyección durante un período de 2 minutos una vez cada 24 horas durante 7 a 14 días. Cubicin® no debe administrarse más de una vez al día. Se determinará la concentración de creatina-fosfoquinasa tanto al inicio del tratamiento como a intervalos regulares durante el mismo (al menos una vez por semana)

Infecciones sanguíneas por Staphylococcus aureus (bacteremia)

Cubicin®, en dosis de 6 mg/Kg, se administra a pacientes adultos por vía intravenosa en solución de cloruro de sodio al 0,9% como infusión durante 30 minutos o por inyección durante un período de 2 minutos una vez cada 24 horas durante 2 a 6 semanas. La duración del tratamiento depende del diagnóstico que haya hecho el médico responsable del paciente. Cubicin® no debe administrarse más de una vez al día. Se determinará la concentración de creatina-fosfoquinasa tanto al inicio del tratamiento como a intervalos regulares durante el mismo (al menos una vez por semana)

Pacientes Pediátricos (1 a 17 años de edad)

Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos

El régimen de dosificación recomendando basado en la edad para pacientes pediátricos con cSSSI se muestra en la tabla 1. Cubicin® se debe administrar intravenosamente en cloruro de sodio para inyección al 0,9%, una vez cada 24 horas hasta por 14 días.

A diferencia de los adultos, Cubicin® no debe administrarse por inyección durante un periodo de dos (2) minutos en pacientes pediátricos.

TABLA 1: Dosis recomendada de Cubicin® en pacientes pediátricos (1 a 17 años de edad) con infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos, basada en la edad.

Grupo Etario	Dosis*	Duración de la terapia
12 a 17 años	5 mg/Kg una vez cada 24 horas en infusión por 30 minutos	Hasta por 14 días
7 a 11 años	7 mg/Kg una vez cada 24 horas en infusión por 30 minutos	
2 a 6 años	9 mg/Kg una vez cada 24 horas en infusión por 60 minutos	
1 a < 2 años	10 mg/Kg una vez cada 24 horas en infusión por 60 minutos	

* La dosis recomendada es para pacientes pediátricos (1 a 17 años de edad) con función renal normal. El ajuste de la dosis para pacientes pediátricos con insuficiencia renal no ha sido establecido.

Infecciones sanguíneas por Staphylococcus aureus (bacteremia)

La seguridad y eficacia de Cubicin® no ha sido establecida en pacientes pediátricos (por debajo de 18 años) con Infecciones sanguíneas por Staphylococcus aureus (bacteremia). La seguridad y eficacia de Cubicin® tampoco ha sido establecida en pacientes pediátricos con cSSSI asociada con infecciones del torrente sanguíneo.

Disfunción renal

Dado que la daptomicina se elimina principalmente por vía renal, se recomienda un reajuste del intervalo de administración en los pacientes adultos con depuración de creatinina (CLCR) <30 mL/min, incluyendo los pacientes que necesitan hemodiálisis o diálisis peritoneal ambulatoria continua (CAPD, por sus siglas en inglés). La pauta posológica recomendada en estos pacientes adultos es de 4 mg/Kg (cSSSI) o de 6 mg/Kg (infecciones sanguíneas por S. aureus), una vez cada 48 horas. Otra posibilidad es administrar la dosis tres veces por semana a los pacientes adultos que requieren hemodiálisis. Cuando resulte posible, se administrará Cubicin® una vez completada la hemodiálisis, en los días en que ésta tenga lugar. En los pacientes adultos con disfunción renal controlar la función renal

y la creatina-fosfoquinasa más de una vez por semana. No es necesario ajustar el intervalo de administración en los pacientes adultos con CLCR ≥ 30 mL/min.

El régimen de dosificación para Cubicin® en pacientes pediátricos con disfunción renal no ha sido establecido.

Nuevas Indicaciones:

Cubicin® está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones:

- Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos
- Adultos (≥ 18 años de edad) y Pacientes Pediátricos (1 a 17 años de edad) con Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos (cSSSI por sus siglas en inglés) causada por cepas susceptibles a las siguientes bacterias Gram-positivas: Staphylococcus aureus (incluyendo cepas resistentes a la meticilina), Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae, Streptococcus dysgalactiae subespecie equisimilis y Enterococcus faecalis (sólo cepas susceptibles a la vancomicina)
- Infecciones sanguíneas por Staphylococcus Aureus (Bacteremia)
- Pacientes adultos con Infecciones del torrente sanguíneo causadas por Staphylococcus Aureus (Bacteremia), incluyendo la endocarditis infecciosa derecha producida por cepas resistentes o sensibles a la meticilina.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Reacciones anafilácticas o de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones anafilácticas y de hipersensibilidad con el uso de casi todos los antibacterianos, incluido Cubicin®. Si se produce una reacción alérgica a Cubicin®, se debe suspender su administración e instaurar el tratamiento apropiado.

Neumonía

Cubicin® no está indicado para el tratamiento de la neumonía. En los estudios clínicos se ha demostrado que Cubicin® no es eficaz como tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad, debido a que se une al factor surfactante pulmonar, con la consiguiente inactivación.

Efectos sobre el músculo esquelético

- Se han comunicado elevaciones de la creatina-fosfoquinasa plasmática, dolores musculares, debilidad y/o rabdomiólisis durante el tratamiento con Cubicin®. Se recomienda:
- Vigilar a los pacientes que reciben Cubicin® para detectar la aparición de dolor muscular o de debilidad muscular, especialmente en la cara anterior de las extremidades.

- En pacientes que reciben Cubicin®, determinar la concentración de creatina-fosfoquinasa al inicio y a intervalos regulares durante el tratamiento (al menos una vez por semana), y con mayor frecuencia en pacientes que reciben tratamiento concomitante previo reciente con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa o en aquellos con elevaciones de la creatina-fosfoquinasa que ocurren durante el tratamiento con Cubicin®
- En pacientes adultos con disfunción renal se debe monitorear tanto la función renal como la creatina-fosfoquinasa más de una vez por semana. Suspender definitivamente la administración de Cubicin® en los pacientes con signos y síntomas inexplicados de miopatía acompañados de elevaciones de la creatina-fosfoquinasa por encima de 1000 U/l (aproximadamente 5 veces mayor que el límite superior del intervalo normal de valores [LSN]), así como en los pacientes asintomáticos con elevaciones considerables de la creatina-fosfoquinasa, superiores a 2000 U/l ($\geq 10 \times$ LSN).
- Considerar la posibilidad de interrumpir temporalmente la administración de medicamentos asociados a rabdomiólisis, como los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, en los pacientes que reciben Cubicin®.

Neuropatía periférica:

- Los facultativos deben estar atentos a la aparición de signos y síntomas de neuropatía periférica en los pacientes que reciben Cubicin®.
- No se debe administrar Cubicin® a los pacientes menores de un año porque cabría la posibilidad de que se produjeran efectos musculares, neuromusculares o del sistema nervioso (central o periférico) como los observados en perros recién nacidos.

Neumonía eosinofílica:

Se han notificado casos de neumonía eosinofílica en pacientes tratados con Cubicin®. En los casos notificados asociados a Cubicin®, los pacientes tenían fiebre, disnea con insuficiencia respiratoria hipoxémica, e infiltrados pulmonares difusos o neumonía en organización. Por lo general, la neumonía eosinofílica se manifestaba entre 2 y 4 semanas después del inicio del tratamiento con Cubicin® y cedía al cesar el mismo e instaurar un tratamiento con corticosteroides sistémicos. Se han registrado recidivas de neumonía eosinofílica tras una nueva exposición al medicamento. Los pacientes que padezcan tales signos y síntomas durante el tratamiento con Cubicin® deben ser objeto de una evaluación médica inmediata y debe suspenderse inmediatamente la administración de Cubicin®. Se recomienda un tratamiento con corticoesteroides sistémicos.

Diarrea asociada a Clostridium difficile

Se han notificado casos de diarrea asociada a Clostridium difficile con el uso de casi todos los antibacterianos, como Cubicin®. Si se sospecha o se confirma la

aparición de tal diarrea, puede que sea necesario retirar el tratamiento con Cubicin® e instituir un tratamiento sustitutivo adecuado, si procede clínicamente.

Persistencia o recidiva de la bacteriemia/endocarditis por *S. aureus*

Se deben realizar hemocultivos repetidos a los pacientes que padezcan una bacteriemia/endocarditis por *S. aureus* de carácter persistente o recidivante, o cuya respuesta clínica sea insuficiente. Si el hemocultivo da positivo con respecto a *S. aureus*, debe realizarse un antibiograma para determinar la concentración inhibidora mínima de la cepa aislada mediante un procedimiento convencional. También debe realizarse una evaluación diagnóstica del paciente para descartar la posibilidad de que existan focos ocultos de infección. Puede que sea necesario proceder a intervenciones quirúrgicas apropiadas (p. ej., desbridamiento, eliminación de prótesis, sustitución de válvulas) o cambiar el tratamiento antibacteriano.

Interacciones farmacológicas y con pruebas analíticas

Se ha observado una falsa prolongación del tiempo de protrombina (TP) y una falsa elevación del INR (International Normalized Ratio, por sus siglas en inglés) cuando se utilizan como reactivas ciertas tromboplastinas recombinantes para el ensayo.

Microrganismos no sensibles

El uso de antibacterianos puede propiciar la proliferación excesiva de microorganismos no sensibles. En caso de sobreinfección durante la terapia, deben tomarse las medidas apropiadas.

Modificación en las Instrucciones de uso:

Preparación de Cubicin® para administración

Cubicin® se suministra en viales para dosis única que contienen 500mg o 350mg de daptomicina como polvo liofilizado estéril. El contenido de un vial de Cubicin® se reconstituye, con una técnica aséptica, hasta 50 mg/mL, de la manera siguiente:

Nota: Para reducir al mínimo la formación de espuma, NO agite ni sacuda energícamente el vial durante la reconstitución o después de la misma.

1. Desprenda la tapa de polipropileno del vial de Cubicin® para dejar expuesta la parte central del tabique de goma.
2. Limpie la parte superior del tabique de goma con una toallita empapada en alcohol o en otra solución antiséptica y deje que se seque. Después de limpiar, no vuelva a tocar el tabique de goma e impida que entre en contacto con otra superficie.

3. Trasvase lentamente al vial de CUBICIN® el volumen adecuado de cloruro de sodio al 0,9% (10 mL para el vial de 500 mg y 7 mL para el vial de 350 mg) a través del centro del tabique de goma. Es recomendado que se utilice una aguja de trasvase estéril de diámetro 21 G o menor o un dispositivo de trasvase sin aguja, y apuntando la aguja o el dispositivo hacia la pared del vial.
4. Asegúrese que todo el polvo de CUBICIN® se humedezca rotando suavemente el vial.
5. Deje reposar el producto humectado durante 10 minutos.
6. Gire o mueva en círculos suavemente el vial durante unos minutos, el tiempo necesario para obtener una solución totalmente reconstituida.
7. Con una aguja de diámetro 21 G o menor, extraiga lentamente la solución reconstituida (50 mg de daptomicina por mL) del vial.

Adultos:

- Inyección intravenosa durante un periodo de 2 minutos

Para una inyección IV durante un período de 2 minutos en pacientes adultos, Cubicin® reconstituido es administrado a una concentración de 50mg/mL

- Infusión durante un periodo de 30 minutos

Para una infusión IV durante un período de 30 minutos en pacientes adultos, la solución reconstituida de Cubicin® (concentración de 50mg/mL) debe diluirse adicionalmente, usando una técnica aséptica, con cloruro de sodio al 0,9%.

- Pacientes Pediátricos (1 a 17 años de edad)

Infusión durante un periodo de 30 o 60 minutos

- Para infusión IV durante un periodo de 30 minutos en pacientes pediátricos, la solución reconstituida de Cubicin® (concentración de 50 mg/mL) debe diluirse adicionalmente usando una técnica aséptica, dentro de una bolsa de infusión IV de 50 mL conteniendo cloruro de sodio para inyección al 0,9%. La tasa de infusión debe ser mantenida a 1,67 mL/min durante el periodo de 30 minutos.

- Para infusión IV durante un periodo de 60 minutos en pacientes pediátricos, la solución reconstituida de Cubicin® (concentración de 50 mg/mL) debe diluirse adicionalmente usando una técnica aséptica, dentro de una bolsa de infusión IV conteniendo 25 mL de cloruro de sodio para inyección al 0,9%. La tasa de infusión debe ser mantenida a 0,42 mL/min durante el periodo de 60 minutos.

A diferencia de los pacientes adultos, Cubicin® no debe administrarse por inyección durante un periodo de 2 minutos en pacientes pediátricos.

Antes de la administración, los medicamentos para uso parenteral deben examinarse visualmente para asegurarse de que no contienen partículas.

Este producto no contiene conservantes ni bacteriostáticos. La preparación de la solución intravenosa final debe realizarse con una técnica aséptica. Los estudios de estabilidad han mostrado que la solución reconstituida es estable química y físicamente en el vial por 12 horas a temperatura ambiente (25°C) y hasta por 48 horas si es almacenado en refrigeración de 2°C a 8°C (36°F a 48°F)

La solución diluida es estable química y físicamente en la bolsa de infusión por 12 horas a temperatura ambiente (25°C) y 48 horas si es almacenado en refrigeración.

El tiempo combinado de almacenamiento (solución reconstituida en vial y solución diluida en la bolsa de infusión) no debe exceder 12 horas a temperatura ambiente (25°C) o 48 horas en refrigeración.

Modificación del ítem de poblaciones específicas:

Embarazo:

Resumen de riesgo

No hay estudios adecuados y bien controlados de Cubicin® en mujeres embarazadas. Cubicin® debería ser usado durante el embarazo solo si el beneficio potencial sobre pasa el riesgo posible.

Los estudios de desarrollo embrionofetal realizados en ratas y conejos a dosis de hasta 75mg/Kg (aproximadamente 2 y 4 veces la dosis humana recomendada de 6mg/Kg respectivamente, con base en el área de la superficie corporal) no han revelado signos de daño fetal a causa de daptomicina. Daptomicina puede cruzar la placenta en ratas embarazadas. Dado que los estudios de reproducción animal no siempre son predictivos de la respuesta humana, Cubicin® sólo debe utilizarse durante el embarazo si el beneficio previsto justifica el posible riesgo.

Madres Lactantes

La excreción de daptomicina en la leche de animales lactantes no ha sido estudiada. En un estudio de un caso único en humanos, Cubicin® fue administrado diariamente por 28 días a una madre lactante a una dosis IV de 6,7mg/Kg/día y las muestras de la leche de pecho de la paciente fueron recolectadas en un periodo de 24 horas en el día 27. La concentración más alta medida de daptomicina en la leche materna fue 0,045 mcg/mL la cual es una baja concentración. Hasta que más experiencia se obtenga se debe instruir a las

mujeres que no amamenten a sus hijos mientras reciben tratamiento con Cubicin®.

Pacientes pediátricos:

La seguridad y la eficacia de Cubicin® en los pacientes de 1 a 17 años, está soportada por la evidencia de estudios adecuados y bien controlados en adultos, datos farmacocinéticos en pacientes pediátricos, y datos adicionales de un estudio prospectivo en pacientes pediátricos de 1 a 17 años de edad con cSSSI.

En estudios clínicos, a 317 pacientes pediátricos (3 meses a 17 años de edad) se les administró Cubicin® intravenoso. Estudios farmacocinéticos enrolaron un total de 61 pacientes pediátricos, y un adicional de 256 pacientes pediátricos recibieron Cubicin® en el estudio prospectivo de cSSSI (DAP-PEDS-07-03).

La eficacia y seguridad de Cubicin® no ha sido estudiada adecuadamente en estudios clínicos prospectivos involucrando pacientes pediátricos con infecciones sanguíneas (bacteremia) o en pacientes pediátricos con cSSSI asociada a infección sanguínea. Cubicin® tampoco ha sido estudiado en pacientes pediátricos con otras infecciones bacterianas. Aunque datos farmacocinéticos limitados fueron recolectados en infantes menores a 12 meses de edad, los pacientes pediátricos de un año o menores, no deben recibir Cubicin® debido al riesgo de efectos potenciales musculares, neuromusculares y/o del sistema nervioso (central y/o periférico) como los observados en perros recién nacidos.

Uso geriátrico

No es necesario el reajuste de la dosis de Cubicin® en los pacientes ancianos con depuración de creatinina ≥ 30 mL/min.

Disfunción Renal

Daptomicina es eliminada principalmente por los riñones; por lo tanto se recomienda un ajuste del intervalo de dosis de Cubicin® para pacientes adultos con $CL_{CR} < 30$ mL/min incluyendo pacientes recibiendo hemodiálisis o CAPD. El régimen de dosis recomendado para estos pacientes es 4mg/Kg (cSSSI) o 6mg/Kg (infecciones en la sangre de *S. aureus*) una vez cada 48 horas. Alternativamente los pacientes en hemodiálisis pueden ser dosificados tres veces por semana. Cuando sea posible, administrar Cubicin® tras la finalización de la hemodiálisis en los días de la hemodiálisis. En pacientes adultos con disfunción renal, se debe monitorear tanto la función renal y la creatina-fosfoquinasa más de una vez por semana.

No se requiere ajuste del intervalo de la dosis para pacientes con $CL_{CR} \geq 30$ mL/min.

El régimen de dosificación de Cubicin® en pacientes pediátricos con disfunción renal no ha sido establecida.

Disfunción hepática

No es necesario un reajuste de la dosis cuando se administre Cubicin® a pacientes con disfunción hepática entre leve y moderada (clase B de Child-Pugh). No se ha evaluado la farmacocinética de la daptomicina en pacientes con disfunción hepática grave (clase C de Child-Pugh).

Género

No es necesario ajustar la dosis por razones de género cuando se administra Cubicin®

Obesidad

No es necesario un reajuste de la dosis de Cubicin® en los pacientes obesos

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

- **Modificación de Dosificación**
- **Modificación de Indicaciones**
- **Modificación de Precauciones y Advertencias**
- **Modificación en las instrucciones de uso**
- **Modificación en el ítem de uso en poblaciones específicas**
- **Inserto e Información Para Prescribir Versión 032017**

Nueva Dosificación:

General:

- **Cubicin® es dado por administración intravenosa (IV)**
- **Cubicin® es un producto estéril contenido en un vial de dosis única**

Adultos:

Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos

Cubicin®, en dosis de 4 mg/Kg, se administra a pacientes adultos por vía intravenosa en solución de cloruro de sodio al 0,9% como infusión durante 30 minutos o por inyección durante un período de 2 minutos una vez cada 24 horas durante 7 a 14 días. Cubicin® no debe administrarse más de una vez al día. Se determinará la concentración de creatina-fosfoquinasa tanto al inicio del tratamiento como a intervalos regulares durante el mismo (al menos una vez por semana)

Infecciones sanguíneas por *Staphylococcus aureus* (bacteremia)

Cubicin®, en dosis de 6 mg/Kg, se administra a pacientes adultos por vía intravenosa en solución de cloruro de sodio al 0,9% como infusión durante 30 minutos o por inyección durante un período de 2 minutos una vez cada 24 horas durante 2 a 6 semanas. La duración del tratamiento depende del diagnóstico que haya hecho el médico responsable del paciente. Cubicin® no debe administrarse más de una vez al día. Se determinará la concentración de creatina-fosfoquinasa tanto al inicio del tratamiento como a intervalos regulares durante el mismo (al menos una vez por semana)

Pacientes Pediátricos (1 a 17 años de edad)

Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos

El régimen de dosificación recomendando basado en la edad para pacientes pediátricos con cSSSI se muestra en la tabla 1. Cubicin® se debe administrar intravenosamente en cloruro de sodio para inyección al 0,9%, una vez cada 24 horas hasta por 14 días.

A diferencia de los adultos, Cubicin® no debe administrarse por inyección durante un periodo de dos (2) minutos en pacientes pediátricos.

TABLA 1: Dosis recomendada de Cubicin® en pacientes pediátricos (1 a 17 años de edad) con infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos, basada en la edad.

Grupo Etario	Dosis*	Duración de la terapia
12 a 17 años	5 mg/Kg una vez cada 24 horas en infusión por 30 minutos	Hasta por 14 días
7 a 11 años	7 mg/Kg una vez cada 24 horas en infusión por 30 minutos	
2 a 6 años	9 mg/Kg una vez cada 24 horas en infusión por 60 minutos	
1 a < 2 años	10 mg/Kg una vez cada 24 horas en infusión por 60 minutos	

*** La dosis recomendada es para pacientes pediátricos (1 a 17 años de edad) con función renal normal. El ajuste de la dosis para pacientes pediátricos con insuficiencia renal no ha sido establecido.**

Infecciones sanguíneas por Staphylococcus aureus (bacteremia)

La seguridad y eficacia de Cubicin® no ha sido establecida en pacientes pediátricos (por debajo de 18 años) con Infecciones sanguíneas por Staphylococcus aureus (bacteremia). La seguridad y eficacia de Cubicin® tampoco ha sido establecida en pacientes pediátricos con cSSSI asociada con infecciones del torrente sanguíneo.

Disfunción renal

Dado que la daptomicina se elimina principalmente por vía renal, se recomienda un reajuste del intervalo de administración en los pacientes adultos con depuración de creatinina (CLCR) <30 mL/min, incluyendo los pacientes que necesitan hemodiálisis o diálisis peritoneal ambulatoria continua (CAPD, por sus siglas en inglés). La pauta posológica recomendada en estos pacientes adultos es de 4 mg/Kg (cSSSI) o de 6 mg/Kg (infecciones sanguíneas por *S. aureus*), una vez cada 48 horas. Otra posibilidad es administrar la dosis tres veces por semana a los pacientes adultos que requieren hemodiálisis. Cuando resulte posible, se administrará Cubicin® una vez completada la hemodiálisis, en los días en que ésta tenga lugar. En los pacientes adultos con disfunción renal controlar la función renal y la creatina-fosfoquinasa más de una vez por semana. No es necesario ajustar el intervalo de administración en los pacientes adultos con CLCR ≥30 mL/min.

El régimen de dosificación para Cubicin® en pacientes pediátricos con disfunción renal no ha sido establecido.

Nuevas Indicaciones:

Cubicin® está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones:

- Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos
- Adultos (≥ 18 años de edad) y Pacientes Pediátricos (1 a 17 años de edad) con Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos (cSSSI por sus siglas en inglés) causada por cepas susceptibles a las siguientes bacterias Gram-positivas: *Staphylococcus aureus* (incluyendo cepas resistentes a la meticilina), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae* subespecie *equisimilis* y *Enterococcus faecalis* (sólo cepas susceptibles a la vancomicina)
- Infecciones sanguíneas por *Staphylococcus Aureus* (Bacteremia)
- Pacientes adultos con Infecciones del torrente sanguíneo causadas por *Staphylococcus Aureus* (Bacteremia), incluyendo la endocarditis infecciosa derecha producida por cepas resistentes o sensibles a la meticilina.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Reacciones anafilácticas o de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones anafilácticas y de hipersensibilidad con el uso de casi todos los antibacterianos, incluido Cubicin®. Si se produce una reacción alérgica a Cubicin®, se debe suspender su administración e instaurar el tratamiento apropiado.

Neumonía

Cubicin® no está indicado para el tratamiento de la neumonía. En los estudios clínicos se ha demostrado que Cubicin® no es eficaz como tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad, debido a que se une al factor surfactante pulmonar, con la consiguiente inactivación.

Efectos sobre el músculo esquelético

- Se han comunicado elevaciones de la creatina-fosfoquinasa plasmática, dolores musculares, debilidad y/o rabdomiólisis durante el tratamiento con Cubicin®. Se recomienda:
- Vigilar a los pacientes que reciben Cubicin® para detectar la aparición de dolor muscular o de debilidad muscular, especialmente en la cara anterior de las extremidades.
- En pacientes que reciben Cubicin®, determinar la concentración de creatina-fosfoquinasa al inicio y a intervalos regulares durante el tratamiento (al menos una vez por semana), y con mayor frecuencia en pacientes que reciben tratamiento concomitante previo reciente con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa o en aquellos con elevaciones de la creatina-fosfoquinasa que ocurren durante el tratamiento con Cubicin®
- En pacientes adultos con disfunción renal se debe monitorear tanto la función renal como la creatina-fosfoquinasa más de una vez por semana. Suspender definitivamente la administración de Cubicin® en los pacientes con signos y síntomas inexplicados de miopatía acompañados de elevaciones de la creatina-fosfoquinasa por encima de 1000 U/l (aproximadamente 5 veces mayor que el límite superior del intervalo normal de valores [LSN]), así como en los pacientes asintomáticos con elevaciones considerables de la creatina-fosfoquinasa, superiores a 2000 U/l ($\geq 10 \times \text{LSN}$).
- Considerar la posibilidad de interrumpir temporalmente la administración de medicamentos asociados a rabdomiólisis, como los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, en los pacientes que reciben Cubicin®.

Neuropatía periférica:

- Los facultativos deben estar atentos a la aparición de signos y síntomas de neuropatía periférica en los pacientes que reciben Cubicin®.
- No se debe administrar Cubicin® a los pacientes menores de un año porque cabría la posibilidad de que se produjeran efectos musculares, neuromusculares o del sistema nervioso (central o periférico) como los observados en perros recién nacidos.

Neumonía eosinofílica:

Se han notificado casos de neumonía eosinofílica en pacientes tratados con Cubicin®. En los casos notificados asociados a Cubicin®, los pacientes tenían fiebre, disnea con insuficiencia respiratoria hipoxémica, e infiltrados pulmonares difusos o neumonía en organización. Por lo general, la neumonía eosinofílica se manifestaba entre 2 y 4 semanas después del inicio del tratamiento con Cubicin® y cedía al cesar el mismo e instaurar un tratamiento con corticosteroides sistémicos. Se han registrado recidivas de neumonía eosinofílica tras una nueva exposición al medicamento. Los pacientes que padezcan tales signos y síntomas durante el tratamiento con Cubicin® deben ser objeto de una evaluación médica inmediata y debe suspenderse inmediatamente la administración de Cubicin®. Se recomienda un tratamiento con corticoesteroides sistémicos.

Diarrea asociada a Clostridium difficile

Se han notificado casos de diarrea asociada a Clostridium difficile con el uso de casi todos los antibacterianos, como Cubicin®. Si se sospecha o se confirma la aparición de tal diarrea, puede que sea necesario retirar el tratamiento con Cubicin® e instituir un tratamiento sustitutivo adecuado, si procede clínicamente.

Persistencia o recidiva de la bacteriemia/endocarditis por S. aureus

Se deben realizar hemocultivos repetidos a los pacientes que padezcan una bacteriemia/endocarditis por S. aureus de carácter persistente o recidivante, o cuya respuesta clínica sea insuficiente. Si el hemocultivo da positivo con respecto a S. aureus, debe realizarse un antibiograma para determinar la concentración inhibitoria mínima de la cepa aislada mediante un procedimiento convencional. También debe realizarse una evaluación diagnóstica del paciente para descartar la posibilidad de que existan focos ocultos de infección. Puede que sea necesario proceder a intervenciones quirúrgicas apropiadas (p. ej., desbridamiento, eliminación de prótesis, sustitución de válvulas) o cambiar el tratamiento antibacteriano.

Interacciones farmacológicas y con pruebas analíticas

Se ha observado una falsa prolongación del tiempo de protrombina (TP) y una falsa elevación del INR (International Normalized Ratio, por sus siglas en inglés) cuando se utilizan como reactivas ciertas tromboplastinas recombinantes para el ensayo.

Microrganismos no sensibles

El uso de antibacterianos puede propiciar la proliferación excesiva de microorganismos no sensibles. En caso de sobreinfección durante la terapia, deben tomarse las medidas apropiadas.

Modificación en las Instrucciones de uso:

Preparación de Cubicin® para administración

Cubicin® se suministra en viales para dosis única que contienen 500mg o 350mg de daptomicina como polvo liofilizado estéril. El contenido de un vial de Cubicin® se reconstituye, con una técnica aséptica, hasta 50 mg/mL, de la manera siguiente:

Nota: Para reducir al mínimo la formación de espuma, NO agite ni sacuda enérgicamente el vial durante la reconstitución o después de la misma.

8. Desprenda la tapa de polipropileno del vial de Cubicin® para dejar expuesta la parte central del tabique de goma.
9. Limpie la parte superior del tabique de goma con una toallita empapada en alcohol o en otra solución antiséptica y deje que se seque. Después de limpiar, no vuelva a tocar el tabique de goma e impida que entre en contacto con otra superficie.
10. Trasvase lentamente al vial de CUBICIN® el volumen adecuado de cloruro de sodio al 0,9% (10 mL para el vial de 500 mg y 7 mL para el vial de 350 mg) a través del centro del tabique de goma. Es recomendado que se utilice una aguja de trasvase estéril de diámetro 21 G o menor o un dispositivo de trasvase sin aguja, y apuntando la aguja o el dispositivo hacia la pared del vial.
11. Asegúrese que todo el polvo de CUBICIN® se humedezca rotando suavemente el vial.
12. Deje reposar el producto humectado durante 10 minutos.
13. Gire o mueva en círculos suavemente el vial durante unos minutos, el tiempo necesario para obtener una solución totalmente reconstituida.
14. Con una aguja de diámetro 21 G o menor, extraiga lentamente la solución reconstituida (50 mg de daptomicina por mL) del vial.

Adultos:

- Inyección intravenosa durante un periodo de 2 minutos

Para una inyección IV durante un periodo de 2 minutos en pacientes adultos, Cubicin® reconstituido es administrado a una concentración de 50mg/mL

- Infusión durante un periodo de 30 minutos

Para una infusión IV durante un periodo de 30 minutos en pacientes adultos, la solución reconstituida de Cubicin® (concentración de 50mg/mL) debe diluirse adicionalmente, usando una técnica aséptica, con cloruro de sodio al 0,9%.

Pacientes Pediátricos (1 a 17 años de edad)

Infusión durante un periodo de 30 o 60 minutos

- Para infusión IV durante un periodo de 30 minutos en pacientes pediátricos, la solución reconstituida de Cubicin® (concentración de 50 mg/mL) debe diluirse adicionalmente usando una técnica aséptica, dentro de una bolsa de infusión IV de 50 mL conteniendo cloruro de sodio para inyección al 0,9%. La tasa de infusión debe ser mantenida a 1,67 mL/min durante el periodo de 30 minutos.
- Para infusión IV durante un periodo de 60 minutos en pacientes pediátricos, la solución reconstituida de Cubicin® (concentración de 50 mg/mL) debe diluirse adicionalmente usando una técnica aséptica, dentro de una bolsa de infusión IV conteniendo 25 mL de cloruro de sodio para inyección al 0,9%. La tasa de infusión debe ser mantenida a 0,42 mL/min durante el periodo de 60 minutos.

A diferencia de los pacientes adultos, Cubicin® no debe administrarse por inyección durante un periodo de 2 minutos en pacientes pediátricos.

Antes de la administración, los medicamentos para uso parenteral deben examinarse visualmente para asegurarse de que no contienen partículas.

Este producto no contiene conservantes ni bacteriostáticos. La preparación de la solución intravenosa final debe realizarse con una técnica aséptica. Los estudios de estabilidad han mostrado que la solución reconstituida es estable química y físicamente en el vial por 12 horas a temperatura ambiente (25°C) y hasta por 48 horas si es almacenado en refrigeración de 2°C a 8°C (36°F a 48°F)

La solución diluida es estable química y físicamente en la bolsa de infusión por 12 horas a temperatura ambiente (25°C) y 48 horas si es almacenado en refrigeración.

El tiempo combinado de almacenamiento (solución reconstituida en vial y solución diluida en la bolsa de infusión) no debe exceder 12 horas a temperatura ambiente (25°C) o 48 horas en refrigeración.

Modificación del ítem de poblaciones específicas:

Embarazo:

Resumen de riesgo

No hay estudios adecuados y bien controlados de Cubicin® en mujeres embarazadas. Cubicin® debería ser usado durante el embarazo solo si el beneficio potencial sobre pasa el riesgo posible.

Los estudios de desarrollo embriofetal realizados en ratas y conejos a dosis de hasta 75mg/Kg (aproximadamente 2 y 4 veces la dosis humana recomendada de 6mg/Kg respectivamente, con base en el área de la superficie corporal) no han revelado signos de daño fetal a causa de daptomicina. Daptomicina puede cruzar la placenta en ratas embarazadas. Dado que los estudios de reproducción animal no siempre son predictivos de la respuesta humana, Cubicin® sólo debe utilizarse durante el embarazo si el beneficio previsto justifica el posible riesgo.

Madres Lactantes

La excreción de daptomicina en la leche de animales lactantes no ha sido estudiada. En un estudio de un caso único en humanos, Cubicin® fue administrado diariamente por 28 días a una madre lactante a una dosis IV de 6,7mg/Kg/día y las muestras de la leche de pecho de la paciente fueron recolectadas en un periodo de 24 horas en el día 27. La concentración más alta medida de daptomicina en la leche materna fue 0,045 mcg/mL la cual es una baja concentración. Hasta que más experiencia se obtenga se debe instruir a las mujeres que no amamenten a sus hijos mientras reciben tratamiento con Cubicin®.

Pacientes pediátricos:

La seguridad y la eficacia de Cubicin® en los pacientes de 1 a 17 años, está soportada por la evidencia de estudios adecuados y bien controlados en adultos, datos farmacocinéticos en pacientes pediátricos, y datos adicionales de un estudio prospectivo en pacientes pediátricos de 1 a 17 años de edad con cSSSI.

En estudios clínicos, a 317 pacientes pediátricos (3 meses a 17 años de edad) se les administró Cubicin® intravenoso. Estudios farmacocinéticos enrolaron un total de 61 pacientes pediátricos, y un adicional de 256 pacientes pediátricos recibieron Cubicin® en el estudio prospectivo de cSSSI (DAP-PEDS-07-03).

La eficacia y seguridad de Cubicin® no ha sido estudiada adecuadamente en estudios clínicos prospectivos involucrando pacientes pediátricos con infecciones sanguíneas (bacteremia) o en pacientes pediátricos con cSSSI asociada a infección sanguínea. Cubicin® tampoco ha sido estudiado en pacientes pediátricos con otras infecciones bacterianas. Aunque datos farmacocinéticos limitados fueron recolectados en infantes menores a 12 meses de edad, los pacientes pediátricos de un año o menores, no deben recibir Cubicin® debido al riesgo de efectos potenciales musculares.

neuromusculares y/o del sistema nervioso (central y/o periférico) como los observados en perros recién nacidos.

Uso geriátrico

No es necesario el reajuste de la dosis de Cubicin® en los pacientes ancianos con depuración de creatinina ≥ 30 mL/min.

Disfunción Renal

Daptomicina es eliminada principalmente por los riñones; por lo tanto se recomienda un ajuste del intervalo de dosis de Cubicin® para pacientes adultos con $CL_{CR} < 30$ mL/min incluyendo pacientes recibiendo hemodiálisis o CAPD. El régimen de dosis recomendado para estos pacientes es 4mg/Kg (cSSSI) o 6mg/Kg (infecciones en la sangre de *S. aureus*) una vez cada 48 horas. Alternativamente los pacientes en hemodiálisis pueden ser dosificados tres veces por semana. Cuando sea posible, administrar Cubicin® tras la finalización de la hemodiálisis en los días de la hemodiálisis. En pacientes adultos con disfunción renal, se debe monitorear tanto la función renal y la creatina-fosfoquinasa más de una vez por semana.

No se requiere ajuste del intervalo de la dosis para pacientes con $CL_{CR} \geq 30$ mL/min.

El régimen de dosificación de Cubicin® en pacientes pediátricos con disfunción renal no ha sido establecida.

Disfunción hepática

No es necesario un reajuste de la dosis cuando se administre Cubicin® a pacientes con disfunción hepática entre leve y moderada (clase B de Child-Pugh). No se ha evaluado la farmacocinética de la daptomicina en pacientes con disfunción hepática grave (clase C de Child-Pugh).

Género

No es necesario ajustar la dosis por razones de género cuando se administra Cubicin®

Obesidad

No es necesario un reajuste de la dosis de Cubicin® en los pacientes obesos

**3.1.9.9. ZOCOR® 20mg TABLETAS RECUBIERTAS
ZOCOR® 40mg TABLETAS RECUBIERTAS
ZOCOR® 80mg TABLETAS RECUBIERTAS**

Expediente : 19919670 / 230074 / 19901441
Radicado : 2016120327/2016120330/2016120331/2017070987/2017070988 /
2017070975
Fecha : 22/05/2017
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene 20mg de simvastatina
- Cada tableta recubierta contiene 40mg de simvastatina
- Cada tableta recubierta contiene 80mg de simvastatina

Forma Farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones:

Pacientes con hiperlipidemia:

- Zocor® está indicado como coadyuvante de la dieta para reducir C-Total elevado, c-ldl, tg y las apolipoproteínas B (apo B) y para aumentar C-HDL en pacientes con hipercolesterolemia primaria, incluyendo hipercolesterolemia familiar heterocigota (tipo IIa de fredrickson), o hiperlipidemia combinada (mixta) (tipo IIa de fredrickson), cuando la respuesta a la dieta u otras medidas no farmacológicas son inadecuadas. Zocor® por lo tanto disminuye la proporción c-ldl/c-hdl y el c-total/c-hdl.

Zocor® está indicado en el tratamiento de pacientes con disbetalipoproteinemia primaria (hiperlipidemia tipo III de fredrickson)

- Zocor® también está indicado como coadyuvante a la dieta ya otras medidas no dietéticas en el tratamiento de pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica (hohf) para disminuir el c-total elevado, c-ldl y apo b.

Pacientes pediátricos con colesterolemia familiar heterocigota

- Zocor® está indicado como coadyuvante en la dieta para la reducción del c-total, ldl-c, tg y niveles de apo b en niños adolescentes y niñas quienes son al menos un año post-menárquicas, entre 10 - 17 años de edad, con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (hefh).

Pacientes con alto riesgo de desarrollar enfermedad coronaria o con cardiopatía coronaria ya existente.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de esta preparación. Enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes inexplicadas de las transaminasas séricas. Embarazo y lactancia. Administración concomitante de inhibidores potentes del cyp3a4 (p.ej., itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, inhibidores de la proteasa de HIV, boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina, Nefazodona, y medicamentos que contengan cobicistat). La administración concomitante de gemfibrozilo, ciclosporina, o danazol. Niños menores de 10 años.

El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017002137 del 21 de febrero de 2017 emitido con base en el concepto del Acta No. 27 de 2016 numeral 3.1.9.3., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Modificación de dosificación.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Inserto versión 06-2016
- Información para prescribir versión 06-2016

Nueva dosificación:

Información Para Prescribir

Dosis y administración:

Zocor® es administrado como una dosis única en la noche. Si se requiere, el ajuste de la dosis se debe hacer a intervalos no menores de 4 semanas, con una dosis diaria máxima de 40 mg al día administrado como dosis única o combinada en la noche en cualquier circunstancia. Sin embargo, los pacientes que estén recibiendo en la actualidad 80 mg pueden continuar el tratamiento siempre y cuando estén controlados y no hayan manifestado efectos adversos relacionados con la miopatía.

Pacientes en alto riesgo de desarrollar enfermedad coronaria o que ya padecen cardiopatía coronaria.

La dosificación inicial usual de zocor® es de 40 mg al día administrados en una sola dosis por la noche en pacientes con alto riesgo de enfermedad coronaria (con o sin hiperlipidemias) por ejemplo: pacientes con diabetes, antecedentes de accidente cerebrovascular u otras enfermedades cerebrovasculares, enfermedad

vascular periférica o con cardiopatía coronaria. El tratamiento con zocor® se puede iniciar simultáneamente a un programa de dieta y ejercicio.

Pacientes con hiperlipidemia (que no están dentro de las categorías de riesgo ya mencionadas)

Antes de iniciar el tratamiento con zocor® se debe poner al paciente bajo una dieta estándar para disminuir el colesterol y se debe continuar esa dieta durante todo el tratamiento.

La dosis inicial usual es de 20 mg/día administrada como una dosis única en la noche. Los pacientes que requieran una mayor reducción del c-Ldl (más del 45%) pueden empezar a tratarse a una dosis inicial de 40 mg/día, administrada como dosis única por la noche.

En los pacientes con hipercolesterolemia leve a moderada, el tratamiento se puede empezar con una dosis inicial de 10 mg de zocor®. En caso necesario deberá ajustarse la dosis, tal como se especificó anteriormente.

Pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota

Basado en los resultados de un estudio clínico controlado, la dosificación recomendada para pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota es de 40 mg/día por la noche. La dosis de 80 mg se recomienda únicamente en los pacientes que estén recibiendo en la actualidad 80 mg para continuar el tratamiento siempre y cuando estén controlados y no hayan manifestado efectos adversos relacionados con la miopatía. Zocor® debe ser utilizado como un adyuvante de otros tratamientos hipolipemiantes (por ejemplo, aféresis de Ldl) en estos pacientes, o si dichos tratamientos no están disponibles.

En pacientes tomando lomitapide de forma concomitante con zocor®, la dosis de zocor® no debe exceder 40 mg/día.

Terapia concomitante

Zocor® es efectivo por sí solo o en combinación con secuestrantes de los ácidos biliares.

En los pacientes que están tomando zocor® en forma concomitante con fibratos, diferentes a gemfibrozilo (ver contraindicaciones) o fenofibrato, la dosis de zocor® no debe exceder los 10 mg/día. En pacientes que están tomando amiodarona, verapamilo, diltiazem, o productos que contienen Elbasvir o

Grazoprevir concomitantemente con zocor®, la dosis de zocor® no debe exceder 20 mg/día. En pacientes tomando amlodipino concomitantemente con zocor®, la dosis de zocor® no debe exceder los 40mg/día.

Dosis en insuficiencia renal

Debido a que zocor® no se excreta significativamente por vía renal, no es necesario modificar la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada.

En pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30 ml/min), dosis mayores de 10 mg/día deben ser consideradas cuidadosamente y si así se juzga, administradas cuidadosamente.

Dosis en pacientes pediátricos (10-17 años de edad) con hipercolesterolemia familiar heterocigota.

La dosis usual recomendada de inicio es 10mg una vez al día en la noche. El intervalo de dosificación recomendado es 10-40mg mg/día; la dosis máxima recomendada es 40mg/día. Las dosis deben ser individualizadas de acuerdo al objetivo recomendado de la terapia

Inserto

¿Cómo debo tomar zocor®?

Su médico ha prescrito su dosis de zocor®. Tome zocor® exactamente como su médico le ha dicho que lo haga. Para adultos, la dosis de inicio usual es de 20 o 40 mg al día, administrado como una dosis única en la noche. Su médico puede ajustar su dosis a un máximo de 80 mg al día, administrado como una dosis única en la noche, únicamente para la continuación de tratamiento de pacientes que ya lo vienen utilizando (en aquellos con alto riesgo de problemas de enfermedades del corazón que no han alcanzado su objetivo de colesterol en dosis más bajas) siempre y cuando estén controlados y no hayan manifestado efectos adversos relacionados con la miopatía.

Para niños (10-17 años de edad), la dosis de inicio usual recomendada es de 10 mg al día en la noche. La dosis máxima recomendada es de 40 mg al día.

Su médico puede prescribir dosis más bajas, particularmente si usted está tomando ciertos medicamentos enumerados arriba o tiene ciertas condiciones renales. Continúe tomando zocor® a menos que su médico le diga que pare. Si usted deja de tomar zocor®, su colesterol puede volver a elevarse

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Información para Prescribir

Precauciones

La dosis de 80 mg se debe utilizar únicamente para la continuación de tratamiento de pacientes que la estén recibiendo en la actualidad siempre y cuando estén controlados y no hayan manifestado efectos adversos relacionados con la miopatía.

Miopatía/Rabdomiolisis:

La simvastatina, como otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, ocasionalmente causan miopatía, la cual se manifiesta como dolor muscular, hiperestesia o debilidad asociados con aumento de la creatinina quinasa (CK) (más de diez veces el límite superior normal [LSN]). La miopatía algunas veces se presenta como rabdomiolisis con o sin insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria, y rara vez han ocurrido fallecimientos. El riesgo de miopatía puede incrementar con niveles elevados de actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa en plasma. Entre los factores de predisposición para miopatía se incluye edad avanzada (≥ 65 años), género femenino, hipotiroidismo incontrolado y daño renal.

Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el riesgo de miopatía/rabdomiolisis está relacionado con la dosis. En la base de datos de estudios clínicos en los cuales 41.413 pacientes fueron tratados con Zocor®, 24.747 (aproximadamente el 60%) de quienes fueron incluidos en estudios con una mediana de seguimiento de al menos 4 años, la incidencia de miopatía fue de aproximadamente 0,03%, 0,08% y 0,61% a 20, 40 y 80 mg/día, respectivamente. En estos estudios, los pacientes fueron cuidadosamente vigilados y algunos productos medicinales con interacción fueron excluidos.

En un estudio clínico en el cual pacientes con historia de infarto de miocardio fueron tratados con 80 mg/día de Zocor® (media de seguimiento de 6,7 años), la incidencia de miopatía fue de aproximadamente 1,0% frente al 0,02% para pacientes con 20 mg/día. Aproximadamente la mitad de estos casos de miopatía se produjeron durante el primer año de tratamiento. La incidencia de miopatía durante cada año subsecuente de tratamiento fue de aproximadamente 0,1%.

El riesgo de miopatía es mayor en pacientes tratados con 80 mg de simvastatina si se compara con otras terapias basadas en estatinas con similar eficacia en la reducción del LDL-C. Por lo tanto, la dosis de 80 mg de Zocor® sólo debe utilizarse en pacientes que la estén recibiendo en la actualidad siempre y cuando estén controlados y no hayan manifestado efectos adversos relacionados con la miopatía. En pacientes que toman 80 mg de simvastatina para quienes es necesario un agente de interacción, debe utilizarse una dosis más baja de

simvastatina o un régimen basado en estatinas alternativo con menor potencial de interacciones fármaco-fármaco.

Todos los pacientes que inician tratamiento con simvastatina, o aquellos cuya dosis de simvastatina está siendo aumentada, deben ser advertidos del riesgo de miopatía e informados de que deben reportar inmediatamente cualquier dolor, sensibilidad o debilidad muscular inexplicable. El tratamiento con simvastatina debe suspenderse inmediatamente si la miopatía es diagnosticada o sospechada. La presencia de estos síntomas, y un nivel de CK > 10 veces el límite superior normal indican miopatía. En la mayoría de los casos, cuando el tratamiento fue suspendido oportunamente, los síntomas musculares y los aumentos de CK se resolvieron. Evaluaciones de CK periódicas pueden considerarse en pacientes que inician tratamiento con simvastatina o en aquellos cuya dosis está siendo aumentada. Evaluaciones periódicas de CK se recomiendan para pacientes que están titulados a los 80 mg. No hay garantía de que ese monitoreo evitará la miopatía.

Muchos de los pacientes que han desarrollado rabdomiolisis durante el tratamiento con simvastatina habían tenido historias médicas complicadas, incluyendo insuficiencia renal por lo general como consecuencia de diabetes mellitus de larga data. Estos pacientes merecen una vigilancia más estricta. El tratamiento con simvastatina debe interrumpirse temporalmente unos cuantos días antes a una cirugía mayor programada y cuando se produce alguna condición médica o quirúrgica importante.

En un estudio clínico en el cual pacientes en alto riesgo de enfermedad cardiovascular fueron tratados con simvastatina 40 mg/día (mediana de seguimiento 3.9 años), la incidencia de miopatía fue aproximadamente 0.05% para pacientes no Chinos (n=7367) comparado con un 0.24% para pacientes Chinos (n=5468). Dado que la única población Asiática evaluada en este estudio clínico era China, debe tenerse precaución cuando se prescribe simvastatina a pacientes Asiáticos y debe emplearse la menor dosis necesaria.

Interacciones farmacológicas:

El riesgo de miopatía/rabdomiolisis se incrementa con el uso concomitante de simvastatina con los siguientes medicamentos:

Medicamentos Contraindicados

Inhibidores potentes del CYP3A4: El uso concomitante con medicamentos etiquetados como con un potente efecto inhibidor de la CYP3A4 a dosis terapéuticas (por ejemplo, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa de VIH, boceprevir, telaprevir, Nefazodona, o medicamentos que contengan cobicistat).

está contraindicado. Si el tratamiento a corto plazo con inhibidores potentes del CYP3A4 es inevitable, el tratamiento con simvastatina debe suspenderse durante el curso del tratamiento.

Gemfibrozilo, ciclosporina o danazol: El uso concomitante de estos fármacos con simvastatina está contraindicado.

Otros medicamentos

Ácido fusídico: Los pacientes que estén siendo tratados con ácido fusídico de forma concomitante con simvastatina pueden tener un riesgo incrementado de miopatía/rabdomiolisis; No se recomienda la administración concomitante con ácido fusídico. En pacientes en los cuales el uso de ácido fusídico sistémico se considera esencial, la simvastatina debe discontinuarse durante todo el tratamiento con ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, donde es necesario el uso sistémico prolongado del ácido fusídico, p.ej., para el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de la administración concomitante de la simvastatina y el ácido fusídico debe ser considerada solo en una base de caso por caso bajo estrecha supervisión médica.

Otros fibratos: La dosis de simvastatina no debe superar los 10 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con fibratos diferentes al gemfibrozilo o fenofibrato. Cuando la simvastatina y el fenofibrato se administran concomitantemente, no hay evidencia de que el riesgo de miopatía exceda la suma de los riesgos individuales de cada agente. Se debe tener precaución cuando se prescriba fenofibrato con simvastatina, ya que ambos agentes pueden causar miopatía cuando se administran solos. La adición de fibratos a la simvastatina suele provocar poca reducción adicional del LDL-C, aunque se pueden obtener reducciones adicionales de TG y aumentos adicionales del HDL-C. Las combinaciones de fibratos con simvastatina han sido utilizadas sin miopatía en estudios clínicos pequeños a corto plazo con seguimiento cuidadoso.

Amiodarona: En un estudio clínico, la miopatía fue reportada en el 6% de los pacientes que recibieron 80 mg de simvastatina y amiodarona. La dosis de simvastatina no debe superar los 20 mg al día en pacientes que reciben tratamiento concomitante con amiodarona.

Bloqueadores de los Canales de Calcio

Verapamilo o diltiazem: En un estudio clínico, los pacientes que están tomando diltiazem tratados concomitantemente con 80 mg de simvastatina tuvieron un mayor riesgo de miopatía. La dosis de simvastatina no debe superar los 20 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con verapamilo o diltiazem.

Amiodipino: En un estudio clínico, los pacientes tratados con diltiazem concomitantemente con simvastatina 80mg tienen un riesgo ligeramente elevado.

de miopatía. La dosis de simvastatina no debe exceder los 40 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con amlodipino.

Lomitapide: La dosis de simvastatina no debe exceder 40 mg al día en pacientes con HoFH que reciben medicamentos concomitantemente con lomitapide.

Inhibidores moderados del CYP3A4: Los pacientes que toman otros medicamentos que tienen un efecto inhibidor moderado del CYP3A4 de forma concomitante con simvastatina, particularmente dosis más altas de simvastatina, pueden tener un mayor riesgo de miopatía. Cuando se administra de forma concomitante simvastatina con un inhibidor moderado del CYP3A4, puede ser necesario un ajuste de la dosis de simvastatina.

Inhibidores de la proteína resistente de Cáncer de Mama (BCRP): La administración concomitante de productos que son inhibidores de BCRP (por ejemplo, Elbasvir y Grazoprevir) pueden dar lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de simvastatina y un aumento del riesgo de miopatía; por lo tanto, puede ser necesario un ajuste de la dosis de simvastatina.

La coadministración de Elbasvir y Grazoprevir con simvastatina no se ha estudiado; sin embargo, la dosis de simvastatina no debe exceder de 20 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con productos que contengan Elbasvir o Grazoprevir.

Niacina ($\geq 1\text{g/día}$): Se han observado casos de miopatía/rabdomiólisis con simvastatina coadministrada con dosis modificadoras de lípidos ($\geq 1\text{g/día}$) de niacina. En un estudio clínico (mediana de seguimiento de 3.9 años) que involucró pacientes en alto riesgo de enfermedad cardiovascular y con niveles bien controlados de LDL-C con simvastatina 40mg/día con o sin ezetimiba 10 mg, no hubo un incremento en el beneficio de los resultados cardiovasculares con la adición de dosis modificantes de lípidos ($\geq 1\text{g/día}$) de niacina. Por tanto, el beneficio del uso combinado de simvastatina con niacina debe ser cuidadosamente sopesado contra los riesgos potenciales de la combinación. En adición, en este estudio, la incidencia de miopatía fue aproximadamente 0.24% para pacientes Chinos tomando simvastatina 40 mg o ezetimiba/simvastatina 10/40 mg en comparación con 1.24% para pacientes Chinos tomando simvastatina 40 mg o ezetimiba/simvastatina 10/40 mg administrados de forma concomitante con niacina/laropiprant 2g/40 mg. Dado que la única población Asiática evaluada en este estudio fue China, y que la incidencia de miopatía es más alta en pacientes Chinos, que en pacientes no Chinos. La administración concomitante de simvastatina con dosis modificantes de lípidos de niacina ($\geq 1\text{g/día}$) no se recomienda en pacientes Asiáticos.

Efectos Hepáticos:

En estudios clínicos, aumentos persistentes (a más de 3 veces sobre el LSN) en las transaminasas séricas han ocurrido en unos pocos pacientes adultos que recibían simvastatina. Cuando la terapia era interrumpida o discontinuada en

estos pacientes, los niveles de las transaminasas usualmente caían lentamente a los niveles pretratamiento. Los aumentos no se asociaron con ictericia u otros signos o síntomas clínicos. No hubo evidencia de hipersensibilidad. Algunos de estos pacientes tuvieron exámenes de la función hepática anormales previos a la terapia con simvastatina y/o consumían cantidades substanciales de alcohol.

En 4S, el número de pacientes con más de una elevación de las transaminasas a más de 3 veces sobre el LSN durante el transcurso del estudio, no fue significativamente diferente entre los grupos con simvastatina y placebo (14[0.7%] comparado con 12 [0.6%]).

La frecuencia de elevaciones únicas de la SGPT (ALT) de más de 3 veces que el LSN fue significativamente mayor en el grupo con simvastatina en el primer año del estudio (20 comparado con 8, $p=0.023$), pero no después.

Transaminasas elevadas resultaron en la discontinuación de la terapia en 8 pacientes en el grupo de simvastatina ($n=2221$) y 5 en el grupo con placebo ($n=2223$). De los 1986 pacientes tratados con simvastatina en el 4S con exámenes de función hepática normales (EFH) al inicio, solamente 8 (0.4%) desarrollaron elevaciones consecutivas de las EFH a más de 3 veces sobre el LSN y/o fueron discontinuados debido a elevaciones de las transaminasas durante los 5.4 años (seguimiento promedio) del estudio. Todos los pacientes en el estudio recibieron una dosis inicial de 20 mg de simvastatina; 37% fueron ajustados a 40 mg.

En dos estudios clínicos controlados con 1105 pacientes, la incidencia a los 6 meses de elevaciones persistentes de las transaminasas hepáticas consideradas como relacionadas al medicamento fue de 0.7% y 1.8% con las dosis de 40 y 80 mg respectivamente.

En el estudio HPS, en el que 20,536 pacientes fueron distribuidos al azar para recibir Zocor® 40 mg/día o placebo, la incidencia de transaminasas elevadas (más de 3 veces el límite superior normal confirmado en pruebas repetidas) fue de 0.21% ($n=21$) en los pacientes tratados con Zocor® y 0.09% ($n=9$) en los pacientes tratados con placebo.

Es recomendado que se realicen pruebas de función hepática antes de que se inicie el tratamiento y sucesivamente cuando sea clínicamente indicado. Pacientes ajustados a una dosis de 80 mg deben recibir pruebas adicionales antes de la modificación, 3 meses después de ajustada la dosis a 80 mg y posteriormente en forma periódica (por ejemplo, semi-anualmente) durante el primer año de tratamiento. Se debe prestar atención especial a los pacientes que desarrollan elevaciones en los niveles de las transaminasas séricas, y en estos pacientes los

niveles de las transaminasas deben medirse puntualmente y más frecuentemente. Si los niveles de las transaminasas muestran evidencia de progresión, particularmente si aumentan hasta 3 veces sobre el LSN y son persistentes, debe discontinuarse el medicamento. Tenga en cuenta que ALT puede provenir de los músculos, por lo tanto, el aumento de ALT con CK puede indicar miopatía.

Ha habido raros reportes post-comercialización de insuficiencia hepática fatal y no fatal en pacientes que toman estatinas, incluyendo simvastatina. Interrumpa inmediatamente la terapia si ocurre lesión hepática grave con síntomas clínicos y / o Hiperbilirrubinemia o ictericia durante el tratamiento con Zocor®. Si no se encuentra una etiología alternativa, no re-inicie Zocor®.

El medicamento debe usarse cuidadosamente en pacientes que consumen cantidades substanciales de alcohol o que tienen antecedentes de enfermedad hepática. Las enfermedades hepáticas agudas o elevaciones inexplicadas de las transaminasas son contraindicaciones para el uso de la simvastatina.

Como con otros agentes reductores de lípidos, elevaciones (menos de 3 veces sobre el LSN) de las transaminasas se han reportado después de la terapia con simvastatina. Estos cambios aparecieron tempranamente después del inicio de la terapia con simvastatina y fueron frecuentemente transitorios, no fueron acompañados por ningún síntoma y no fue necesario interrumpir el tratamiento.

Evaluaciones oftálmicas

En ausencia de cualquier terapia con medicamentos, un aumento en la prevalencia de opacidades del cristalino con el tiempo es esperado como resultado de la edad. Los datos a largo plazo actuales de los estudios clínicos no indican que la simvastatina tenga algún efecto sobre el cristalino humano.

Embarazo:

Zocor® está contraindicado durante el embarazo.

La seguridad en las mujeres embarazadas no se ha establecido. No se han conducido estudios clínicos controlados con simvastatina en mujeres embarazadas. Se han recibido reportes aislados de anomalías congénitas después de exposición intrauterina a inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Sin embargo, en un análisis prospectivo del seguimiento de aproximadamente 200 embarazos expuestos durante el primer trimestre a Zocor® o a otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa relacionado cercanamente, la incidencia de anomalías congénitas fueron comparables a las vistas en la población general. Este número de embarazos fue estadísticamente suficiente para arrojar un incremento de

anormalidades congénitas 2.5 veces o más que la incidencia observada en general.

Aunque no hay evidencia de que la incidencia de anormalidades congénitas en hijos de pacientes que tomaron zocor® u otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa cercanamente relacionado difiera de la observada en la población general, el tratamiento con Zocor® puede reducir los niveles fetales de mevalonato que son precursores de la biosíntesis de colesterol. La aterosclerosis es un proceso crónico y regularmente la discontinuación de medicamentos hipolipemiantes durante el embarazo tiene poco impacto en el riesgo a largo plazo asociado con la hipercolesterolemia primaria. Por estas razones, Zocor® no debe ser administrado a mujeres que estén embarazadas, que intenten embarazarse o que se sospeche que lo estén. El tratamiento con Zocor® durante el embarazo o hasta que se determine que la mujer no está embarazada debe discontinuarse inmediatamente.

Madres en período de lactancia:

No se sabe si la simvastatina o sus metabolitos son excretados en la leche humana. Debido a que muchos medicamentos son excretados en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas serias, las mujeres que estén tomando Zocor® no deben amamantar a sus niños.

Uso pediátrico

La seguridad y efectividad en pacientes entre 10-17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigota han sido evaluadas en estudios clínicos controlados en niños adolescentes y en niñas quienes eran al menos 1 año post-menárquicas. Los pacientes tratados con simvastatina tuvieron un perfil de experiencias adversas generalmente similar al de aquellos pacientes tratados con placebo. Las dosis mayores a 40 mg no han sido estudiadas en esta población. En este estudio limitado controlado, no hubo efectos detectables en la maduración sexual o crecimiento en el niño o niña adolescente o cualquier efecto en la extensión del ciclo menstrual en niñas. Las adolescentes mujeres deberían ser aconsejadas sobre el método anticonceptivo apropiado mientras están bajo la terapia con simvastatina. La Simvastatina no ha sido estudiada en pacientes menores a 10 años de edad ni en niñas pre-menárquicas.

Uso en adultos mayores:

Para pacientes mayores de 65 años que recibieron simvastatina en estudios clínicos controlados, la eficacia, evaluada como una reducción en los niveles del C-total y C-LDL, fue similar a la observada en la población general, y no hubo aumento aparente en la frecuencia de efectos adversos clínicos o de laboratorio.

Sin embargo, en un estudio clínico de pacientes tratados con simvastatina

80mg/día, pacientes ≥ 65 años de edad presentan un mayor riesgo de miopatía comparados con pacientes < 65 años de edad.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 27 de 2016, numeral 3.1.9.3., la Sala Especializada de Medicamentos recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Inserto versión 06-2016 allegado mediante radicados 2017070987/ 2017070988/2017070975
- Información para prescribir versión 06-2016 allegado mediante radicados 2017070987/ 2017070988/2017070975

Nueva dosificación:

Dosis y administración:

Zocor® es administrado como una dosis única en la noche. Si se requiere, el ajuste de la dosis se debe hacer a intervalos no menores de 4 semanas, con una dosis diaria máxima de 40 mg al día administrado como dosis única o combinada en la noche en cualquier circunstancia. Sin embargo, los pacientes que estén recibiendo en la actualidad 80 mg pueden continuar el tratamiento siempre y cuando estén controlados y no hayan manifestado efectos adversos relacionados con la miopatía.

Pacientes en alto riesgo de desarrollar enfermedad coronaria o que ya padecen cardiopatía coronaria.

La dosificación inicial usual de zocor® es de 40 mg al día administrados en una sola dosis por la noche en pacientes con alto riesgo de enfermedad coronaria (con o sin hiperlipidemias) por ejemplo: pacientes con diabetes, antecedentes de accidente cerebrovascular u otras enfermedades cerebrovasculares, enfermedad vascular periférica o con cardiopatía coronaria. El tratamiento con zocor® se puede iniciar simultáneamente a un programa de dieta y ejercicio.

Pacientes con hiperlipidemia (que no están dentro de las categorías de riesgo ya mencionadas)

Antes de iniciar el tratamiento con zocor® se debe poner al paciente bajo una dieta estándar para disminuir el colesterol y se debe continuar esa dieta durante todo el tratamiento.

La dosis inicial usual es de 20 mg/día administrada como una dosis única en la noche. Los pacientes que requieran una mayor reducción del c-ldl (más del 45%) pueden empezar a tratarse a una dosis inicial de 40 mg/día, administrada como dosis única por la noche.

En los pacientes con hipercolesterolemia leve a moderada, el tratamiento se puede empezar con una dosis inicial de 10 mg de zocor®. En caso necesario deberá ajustarse la dosis, tal como se especificó anteriormente.

Pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota

Basado en los resultados de un estudio clínico controlado, la dosificación recomendada para pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota es de 40 mg/día por la noche. La dosis de 80 mg se recomienda únicamente en los pacientes que estén recibiendo en la actualidad 80 mg para continuar el tratamiento siempre y cuando estén controlados y no hayan manifestado efectos adversos relacionados con la miopatía. Zocor® debe ser utilizado como un adyuvante de otros tratamientos hipolipemiantes (por ejemplo, aféresis de ldl) en estos pacientes, o si dichos tratamientos no están disponibles.

En pacientes tomando lomitapide de forma concomitante con zocor®, la dosis de zocor® no debe exceder 40 mg/día.

Terapia concomitante

Zocor® es efectivo por sí solo o en combinación con secuestrantes de los ácidos biliares.

En los pacientes que están tomando zocor® en forma concomitante con fibratos, diferentes a gemfibrozilo (ver contraindicaciones) o fenofibrato, la dosis de zocor® no debe exceder los 10 mg/día. En pacientes que están tomando amiodarona, verapamilo, diltiazem, o productos que contienen Elbasvir o

Grazoprevir concomitantemente con zocor®, la dosis de zocor® no debe exceder 20 mg/día. En pacientes tomando amlodipino concomitantemente con zocor®, la dosis de zocor® no debe exceder los 40mg/día.

Dosis en insuficiencia renal

Debido a que zocor® no se excreta significativamente por vía renal, no es necesario modificar la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada.

En pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30 ml/min), dosis mayores de 10 mg/día deben ser consideradas cuidadosamente y si así se juzga, administradas cuidadosamente.

Dosis en pacientes pediátricos (10-17 años de edad) con hipercolesterolemia familiar heterocigota.

La dosis usual recomendada de inicio es 10mg una vez al día en la noche. El intervalo de dosificación recomendado es 10-40mg mg/día; la dosis máxima recomendada es 40mg/día. Las dosis deben ser individualizadas de acuerdo al objetivo recomendado de la terapia

Inserto

¿Cómo debo tomar zocor®?

Su médico ha prescrito su dosis de zocor®. Tome zocor® exactamente como su médico le ha dicho que lo haga. Para adultos, la dosis de inicio usual es de 20 o 40 mg al día, administrado como una dosis única en la noche. Su médico puede ajustar su dosis a un máximo de 80 mg al día, administrado como una dosis única en la noche, únicamente para la continuación de tratamiento de pacientes que ya lo vienen utilizando (en aquellos con alto riesgo de problemas de enfermedades del corazón que no han alcanzado su objetivo de colesterol en dosis más bajas) siempre y cuando estén controlados y no hayan manifestado efectos adversos relacionados con la miopatía.

Para niños (10-17 años de edad), la dosis de inicio usual recomendada es de 10 mg al día en la noche. La dosis máxima recomendada es de 40 mg al día.

Su médico puede prescribir dosis más bajas, particularmente si usted está tomando ciertos medicamentos enumerados arriba o tiene ciertas condiciones renales. Continúe tomando zocor® a menos que su médico le diga que pare. Si usted deja de tomar zocor®, su colesterol puede volver a elevarse

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Información para Prescribir

Precauciones

La dosis de 80 mg se debe utilizar únicamente para la continuación de tratamiento de pacientes que la estén recibiendo en la actualidad siempre y cuando estén controlados y no hayan manifestado efectos adversos relacionados con la miopatía.

Miopatía/Rabdomiolisis:

La simvastatina, como otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, ocasionalmente causan miopatía, la cual se manifiesta como dolor muscular, hiperestesia o debilidad asociados con aumento de la creatinina quinasa (CK) (más de diez veces el límite superior normal [LSN]). La miopatía algunas veces se presenta como rabdomiolisis con o sin insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria, y rara vez han ocurrido fallecimientos. El riesgo de miopatía puede incrementar con niveles elevados de actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa en plasma. Entre los factores de predisposición para miopatía se incluye edad avanzada (≥ 65 años), género femenino, hipotiroidismo incontrolado y daño renal.

Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el riesgo de miopatía/rabdomiolisis está relacionado con la dosis. En la base de datos de estudios clínicos en los cuales 41.413 pacientes fueron tratados con Zocor®, 24.747 (aproximadamente el 60%) de quienes fueron incluidos en estudios con una mediana de seguimiento de al menos 4 años, la incidencia de miopatía fue de aproximadamente 0,03%, 0,08% y 0,61% a 20, 40 y 80 mg/día, respectivamente. En estos estudios, los pacientes fueron cuidadosamente vigilados y algunos productos medicinales con interacción fueron excluidos.

En un estudio clínico en el cual pacientes con historia de infarto de miocardio fueron tratados con 80 mg/día de Zocor® (media de seguimiento de 6,7 años), la incidencia de miopatía fue de aproximadamente 1,0% frente al 0,02% para pacientes con 20 mg/día. Aproximadamente la mitad de estos casos de miopatía se produjeron durante el primer año de tratamiento. La incidencia de miopatía durante cada año subsecuente de tratamiento fue de aproximadamente 0,1%.

El riesgo de miopatía es mayor en pacientes tratados con 80 mg de simvastatina si se compara con otras terapias basadas en estatinas con similar eficacia en la reducción del LDL-C. Por lo tanto, la dosis de 80 mg de Zocor® sólo debe utilizarse en pacientes que la estén recibiendo en la actualidad siempre y cuando estén controlados y no hayan manifestado efectos adversos relacionados con la miopatía. En pacientes que toman 80 mg de simvastatina para quienes es necesario un agente de interacción, debe utilizarse una dosis más baja de simvastatina o un régimen basado en estatinas alternativo con menor potencial de interacciones fármaco-fármaco.

Todos los pacientes que inician tratamiento con simvastatina, o aquellos cuya dosis de simvastatina está siendo aumentada, deben ser advertidos del riesgo de miopatía e informados de que deben reportar inmediatamente.

cualquier dolor, sensibilidad o debilidad muscular inexplicable. El tratamiento con simvastatina debe suspenderse inmediatamente si la miopatía es diagnosticada o sospechada. La presencia de estos síntomas, y un nivel de CK > 10 veces el límite superior normal indican miopatía. En la mayoría de los casos, cuando el tratamiento fue suspendido oportunamente, los síntomas musculares y los aumentos de CK se resolvieron. Evaluaciones de CK periódicas pueden considerarse en pacientes que inician tratamiento con simvastatina o en aquellos cuya dosis está siendo aumentada. Evaluaciones periódicas de CK se recomiendan para pacientes que están titulados a los 80 mg. No hay garantía de que ese monitoreo evitará la miopatía.

Muchos de los pacientes que han desarrollado rabdomiolisis durante el tratamiento con simvastatina habían tenido historias médicas complicadas, incluyendo insuficiencia renal por lo general como consecuencia de diabetes mellitus de larga data. Estos pacientes merecen una vigilancia más estricta. El tratamiento con simvastatina debe interrumpirse temporalmente unos cuantos días antes a una cirugía mayor programada y cuando se produce alguna condición médica o quirúrgica importante.

En un estudio clínico en el cual pacientes en alto riesgo de enfermedad cardiovascular fueron tratados con simvastatina 40 mg/día (mediana de seguimiento 3.9 años), la incidencia de miopatía fue aproximadamente 0.05% para pacientes no Chinos (n=7367) comparado con un 0.24% para pacientes Chinos (n=5468). Dado que la única población Asiática evaluada en este estudio clínico era China, debe tenerse precaución cuando se prescribe simvastatina a pacientes Asiáticos y debe emplearse la menor dosis necesaria.

Interacciones farmacológicas:

El riesgo de miopatía/rabdomiolisis se incrementa con el uso concomitante de simvastatina con los siguientes medicamentos:

Medicamentos Contraindicados

Inhibidores potentes del CYP3A4: El uso concomitante con medicamentos etiquetados como con un potente efecto inhibidor de la CYP3A4 a dosis terapéuticas (por ejemplo, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa de VIH, boceprevir, telaprevir, Nefazodona, o medicamentos que contengan cobicistat) está contraindicado. Si el tratamiento a corto plazo con inhibidores potentes del CYP3A4 es inevitable, el tratamiento con simvastatina debe suspenderse durante el curso del tratamiento.

Gemfibrozilo, ciclosporina o danazol: El uso concomitante de estos fármacos con simvastatina está contraindicado.

Otros medicamentos

Ácido fusídico: Los pacientes que estén siendo tratados con ácido fusídico de forma concomitante con simvastatina pueden tener un riesgo incrementado de miopatía/rabdomiolisis; No se recomienda la administración concomitante con ácido fusídico. En pacientes en los cuales el uso de ácido fusídico sistémico se considera esencial, la simvastatina debe discontinuarse durante todo el tratamiento con ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, donde es necesario el uso sistémico prolongado del ácido fusídico, p.ej., para el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de la administración concomitante de la simvastatina y el ácido fusídico debe ser considerada solo en una base de caso por caso bajo estrecha supervisión médica.

Otros fibratos: La dosis de simvastatina no debe superar los 10 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con fibratos diferentes al gemfibrozilo o fenofibrato. Cuando la simvastatina y el fenofibrato se administran concomitantemente, no hay evidencia de que el riesgo de miopatía exceda la suma de los riesgos individuales de cada agente. Se debe tener precaución cuando se prescriba fenofibrato con simvastatina, ya que ambos agentes pueden causar miopatía cuando se administran solos. La adición de fibratos a la simvastatina suele provocar poca reducción adicional del LDL-C, aunque se pueden obtener reducciones adicionales de TG y aumentos adicionales del HDL-C. Las combinaciones de fibratos con simvastatina han sido utilizadas sin miopatía en estudios clínicos pequeños a corto plazo con seguimiento cuidadoso.

Amiodarona: En un estudio clínico, la miopatía fue reportada en el 6% de los pacientes que recibieron 80 mg de simvastatina y amiodarona. La dosis de simvastatina no debe superar los 20 mg al día en pacientes que reciben tratamiento concomitante con amiodarona.

Bloqueadores de los Canales de Calcio

Verapamilo o diltiazem: En un estudio clínico, los pacientes que están tomando diltiazem tratados concomitantemente con 80 mg de simvastatina tuvieron un mayor riesgo de miopatía. La dosis de simvastatina no debe superar los 20 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con verapamilo o diltiazem.

Amlodipino: En un estudio clínico, pacientes tratados con diltiazem concomitantemente con simvastatina 80mg tienen un riesgo ligeramente

elevado de miopatía. La dosis de simvastatina no debe exceder los 40 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con amlodipino.

Lomitapide: La dosis de simvastatina no debe exceder 40 mg al día en pacientes con HoFH que reciben medicamentos concomitantemente con lomitapide.

Inhibidores moderados del CYP3A4: Los pacientes que toman otros medicamentos que tienen un efecto inhibidor moderado del CYP3A4 de forma concomitante con simvastatina, particularmente dosis más altas de simvastatina, pueden tener un mayor riesgo de miopatía. Cuando se administra de forma concomitante simvastatina con un inhibidor moderado del CYP3A4, puede ser necesario un ajuste de la dosis de simvastatina.

Inhibidores de la proteína resistente de Cáncer de Mama (BCRP): La administración concomitante de productos que son inhibidores de BCRP (por ejemplo, Elbasvir y Grazoprevir) pueden dar lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de simvastatina y un aumento del riesgo de miopatía; por lo tanto, puede ser necesario un ajuste de la dosis de simvastatina.

La coadministración de Elbasvir y Grazoprevir con simvastatina no se ha estudiado; sin embargo, la dosis de simvastatina no debe exceder de 20 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con productos que contengan Elbasvir o Grazoprevir.

Niacina ($\geq 1\text{g/día}$): Se han observado casos de miopatía/rabdomiólisis con simvastatina coadministrada con dosis modificadoras de lípidos ($\geq 1\text{g/día}$) de niacina. En un estudio clínico (mediana de seguimiento de 3.9 años) que involucró pacientes en alto riesgo de enfermedad cardiovascular y con niveles bien controlados de LDL-C con simvastatina 40mg/día con o sin ezetimiba 10 mg, no hubo un incremento en el beneficio de los resultados cardiovasculares con la adición de dosis modificantes de lípidos ($\geq 1\text{g/día}$) de niacina. Por tanto, el beneficio del uso combinado de simvastatina con niacina debe ser cuidadosamente sopesado contra los riesgos potenciales de la combinación. En adición, en este estudio, la incidencia de miopatía fue aproximadamente 0.24% para pacientes Chinos tomando simvastatina 40 mg o ezetimiba/simvastatina 10/40 mg en comparación con 1.24% para pacientes Chinos tomando simvastatina 40 mg o ezetimiba/simvastatina 10/40 mg administrados de forma concomitante con niacina/laropiprant 2g/40 mg. Dado que la única población Asiática evaluada en este estudio fue China, y que la incidencia de miopatía es más alta en pacientes Chinos, que en pacientes no Chinos. La administración concomitante de simvastatina con dosis modificantes de lípidos de niacina ($\geq 1\text{g/día}$) no se recomienda en pacientes Asiáticos.

Efectos Hepáticos:

En estudios clínicos, aumentos persistentes (a más de 3 veces sobre el LSN) en las transaminasas séricas han ocurrido en unos pocos pacientes adultos que recibían simvastatina. Cuando la terapia era interrumpida o discontinuada en estos pacientes, los niveles de las transaminasas usualmente caían lentamente a los niveles pretratamiento. Los aumentos no se asociaron con ictericia u otros signos o síntomas clínicos. No hubo evidencia de hipersensibilidad. Algunos de estos pacientes tuvieron exámenes de la función hepática anormales previos a la terapia con simvastatina y/o consumían cantidades substanciales de alcohol.

En 4S, el número de pacientes con más de una elevación de las transaminasas a más de 3 veces sobre el LSN durante el transcurso del estudio, no fue significativamente diferente entre los grupos con simvastatina y placebo (14[0.7%] comparado con 12 [0.6%]).

La frecuencia de elevaciones únicas de la SGPT (ALT) de más de 3 veces que el LSN fue significativamente mayor en el grupo con simvastatina en el primer año del estudio (20 comparado con 8, $p=0.023$), pero no después.

Transaminasas elevadas resultaron en la discontinuación de la terapia en 8 pacientes en el grupo de simvastatina ($n=2221$) y 5 en el grupo con placebo ($n=2223$). De los 1986 pacientes tratados con simvastatina en el 4S con exámenes de función hepática normales (EFH) al inicio, solamente 8 (0.4%) desarrollaron elevaciones consecutivas de las EFH a más de 3 veces sobre el LSN y/o fueron discontinuados debido a elevaciones de las transaminasas durante los 5.4 años (seguimiento promedio) del estudio. Todos los pacientes en el estudio recibieron una dosis inicial de 20 mg de simvastatina; 37% fueron ajustados a 40 mg.

En dos estudios clínicos controlados con 1105 pacientes, la incidencia a los 6 meses de elevaciones persistentes de las transaminasas hepáticas consideradas como relacionadas al medicamento fue de 0.7% y 1.8% con las dosis de 40 y 80 mg respectivamente.

En el estudio HPS, en el que 20,536 pacientes fueron distribuidos al azar para recibir Zocor® 40 mg/día o placebo, la incidencia de transaminasas elevadas (más de 3 veces el límite superior normal confirmado en pruebas repetidas) fue de 0.21% ($n=21$) en los pacientes tratados con Zocor® y 0.09% ($n=9$) en los pacientes tratados con placebo.

Es recomendado que se realicen pruebas de función hepática antes de que se inicie el tratamiento y sucesivamente cuando sea clínicamente indicado. Pacientes ajustados a una dosis de 80 mg deben recibir pruebas adicionales.

antes de la modificación, 3 meses después de ajustada la dosis a 80 mg y posteriormente en forma periódica (por ejemplo, semi-anualmente) durante el primer año de tratamiento. Se debe prestar atención especial a los pacientes que desarrollan elevaciones en los niveles de las transaminasas séricas, y en estos pacientes los niveles de las transaminasas deben medirse puntualmente y más frecuentemente. Si los niveles de las transaminasas muestran evidencia de progresión, particularmente si aumentan hasta 3 veces sobre el LSN y son persistentes, debe discontinuarse el medicamento. Tenga en cuenta que ALT puede provenir de los músculos, por lo tanto, el aumento de ALT con CK puede indicar miopatía.

Ha habido raros reportes post-comercialización de insuficiencia hepática fatal y no fatal en pacientes que toman estatinas, incluyendo simvastatina. Interrumpa inmediatamente la terapia si ocurre lesión hepática grave con síntomas clínicos y / o Hiperbilirrubinemia o ictericia durante el tratamiento con Zocor®. Si no se encuentra una etiología alternativa, no re-inicie Zocor®.

El medicamento debe usarse cuidadosamente en pacientes que consumen cantidades substanciales de alcohol o que tienen antecedentes de enfermedad hepática. Las enfermedades hepáticas agudas o elevaciones inexplicadas de las transaminasas son contraindicaciones para el uso de la simvastatina.

Como con otros agentes reductores de lípidos, elevaciones (menos de 3 veces sobre el LSN) de las transaminasas se han reportado después de la terapia con simvastatina. Estos cambios aparecieron tempranamente después del inicio de la terapia con simvastatina y fueron frecuentemente transitorios, no fueron acompañados por ningún síntoma y no fue necesario interrumpir el tratamiento.

Evaluaciones oftálmicas

En ausencia de cualquier terapia con medicamentos, un aumento en la prevalencia de opacidades del cristalino con el tiempo es esperado como resultado de la edad. Los datos a largo plazo actuales de los estudios clínicos no indican que la simvastatina tenga algún efecto sobre el cristalino humano.

Embarazo:

Zocor® está contraindicado durante el embarazo.

La seguridad en las mujeres embarazadas no se ha establecido. No se han conducido estudios clínicos controlados con simvastatina en mujeres.

embarazadas. Se han recibido reportes aislados de anomalías congénitas después de exposición intrauterina a inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Sin embargo, en un análisis prospectivo del seguimiento de aproximadamente 200 embarazos expuestos durante el primer trimestre a Zocor® o a otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa relacionado cercanamente, la incidencia de anomalías congénitas fueron comparables a las vistas en la población general. Este número de embarazos fue estadísticamente suficiente para arrojar un incremento de anomalías congénitas 2.5 veces o más que la incidencia observada en general.

Aunque no hay evidencia de que la incidencia de anomalías congénitas en hijos de pacientes que tomaron zocor® u otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa cercanamente relacionado difiera de la observada en la población general, el tratamiento con Zocor® puede reducir los niveles fetales de mevalonato que son precursores de la biosíntesis de colesterol. La aterosclerosis es un proceso crónico y regularmente la discontinuación de medicamentos hipolipemiantes durante el embarazo tiene poco impacto en el riesgo a largo plazo asociado con la hipercolesterolemia primaria. Por estas razones, Zocor® no debe ser administrado a mujeres que estén embarazadas, que intenten embarazarse o que se sospeche que lo estén. El tratamiento con Zocor® durante el embarazo o hasta que se determine que la mujer no está embarazada debe discontinuarse inmediatamente.

Madres en período de lactancia:

No se sabe si la simvastatina o sus metabolitos son excretados en la leche humana. Debido a que muchos medicamentos son excretados en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas serias, las mujeres que estén tomando Zocor® no deben amamantar a sus niños.

Uso pediátrico

La seguridad y efectividad en pacientes entre 10-17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigota han sido evaluadas en estudios clínicos controlados en niños adolescentes y en niñas quienes eran al menos 1 año post-menárquicas. Los pacientes tratados con simvastatina tuvieron un perfil de experiencias adversas generalmente similar al de aquellos pacientes tratados con placebo. Las dosis mayores a 40 mg no han sido estudiadas en esta población. En este estudio limitado controlado, no hubo efectos detectables en la maduración sexual o crecimiento en el niño o niña adolescente o cualquier efecto en la extensión del ciclo menstrual en niñas. Las adolescentes mujeres deberían ser aconsejadas sobre el método anticonceptivo apropiado mientras están bajo la terapia con simvastatina. La Simvastatina no ha sido estudiada en pacientes menores a 10 años de edad ni en niñas pre-menárquicas.

Uso en adultos mayores:

Para pacientes mayores de 65 años que recibieron simvastatina en estudios clínicos controlados, la eficacia, evaluada como una reducción en los niveles del C-total y C-LDL, fue similar a la observada en la población general, y no hubo aumento aparente en la frecuencia de efectos adversos clínicos o de laboratorio. Sin embargo, en un estudio clínico de pacientes tratados con simvastatina 80mg/día, pacientes ≥ 65 años de edad presentan un mayor riesgo de miopatía comparados con pacientes < 65 años de edad.

3.1.9.10. CERTICAN® 0.25 mg TABLETAS CERTICAN® 0.5mg TABLETAS CERTICAN® 0.75 mg TABLETAS CERTICAN® 1 mg TABLETAS

Expediente : 19946774 / 19946772 / 19946766 / 19946771
Radicado : 2017065126 / 2017065128 / 2017065130 / 2017065133
Fecha : 10/05/2017
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

- Cada tableta contiene 0.25 mg de Everolimus BHT
- Cada tableta contiene 0.5 mg de Everolimus BHT
- Cada tableta contiene 0.75 mg de Everolimus BHT
- Cada tableta contiene 1.0 mg de Everolimus BHT

Forma Farmacéutica: Tabletas

Indicaciones:

Trasplante de riñón y corazón

Certican está indicado para la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes adultos con riesgo inmunitario leve a moderado que reciben un alotrasplante de riñón o de corazón. En el trasplante renal y cardiaco, certican debe utilizarse en asociación con la ciclosporina en microemulsión y con corticoesteroides.

Trasplante de hígado

Certican está indicado para la profilaxis del rechazo de órgano en pacientes que reciben un trasplante de hígado. En el trasplante hepático, certican debe utilizarse en asociación con el tacrolímús y con corticoesteroides.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones, precauciones o advertencias:

Se incluye en tratamiento de la inmunodepresión:

Existen escasos datos sobre el uso de certican no asociado a un inhibidor de la calcineurina (icn) (ciclosporina o tacrolímús). En los pacientes que habían suspendido la administración del icn se observó un riesgo de rechazo agudo mayor que en los que no la habían suspendido.

Se incluye en neumopatía intersticial y neumonitis no infecciosa:

En pacientes que recibían rapamicinas o derivados rapamicínicos, como certican, se han descrito casos de neumopatía intersticial acompañada de inflamación intraparenquimatosa (neumonitis) o de fibrosis de origen no infeccioso, algunos mortales.

El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos y productos biológicos de la comisión revisora la aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Modificación de Posología y administración
- Modificación de Reacciones Adversas
- Modificación en los ítems de embarazo, lactancia, varones y mujeres con capacidad de procrear
- Inserto, Información Para Prescribir y Declaración sucinta Versión N.A., de 8 de Diciembre de 2016

Nueva Posología y Administración:

Solo médicos con suficiente experiencia en la administración de un tratamiento inmunodepresor tras un trasplante de órgano concentraciones sanguíneas de everolimus deben instituir y mantener el tratamiento con Certican.

Posología

Población destinataria general

Adultos

Trasplante renal o cardíaco

Para la población general de pacientes con trasplantes renales y cardíacos se recomienda una dosis inicial de 0,75 mg dos veces al día, que se administrará lo antes posible después del trasplante.

Trasplante hepático

Para la población de pacientes con trasplantes hepáticos se recomienda una dosis de 1,0 mg dos veces al día. La primera dosis debe administrarse aproximadamente 4 semanas después del trasplante.

Poblaciones especiales

Pacientes de raza negra

En los pacientes de raza negra, la incidencia de episodios de rechazo agudo confirmados mediante biopsia fue considerablemente mayor que en los pacientes de otras razas. Los pocos datos disponibles indican que los pacientes de dicha raza pueden necesitar dosis más elevadas de Certican que pacientes de otras razas para lograr el mismo efecto con la dosis recomendada en los adultos. En la actualidad, los datos de la eficacia y la seguridad son demasiado escasos y no permiten hacer recomendaciones específicas sobre el uso de everolimus en los pacientes de raza negra.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se dispone de datos suficientes sobre el uso de Certican en niños y adolescentes como para justificar su uso en los pacientes pediátricos, aunque se dispone de cierta información en los pacientes pediátricos con trasplante renal.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

Se tiene escasa experiencia clínica en pacientes mayores de 65 años de edad, pero no hay diferencias aparentes en la farmacocinética de everolimus entre los pacientes de ≥ 65 –70 años y los adultos más jóvenes.

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis

Disfunción hepática

En los pacientes con disfunción hepática es necesario vigilar atentamente las concentraciones sanguíneas mínimas (C₀) de everolimus. En los pacientes con disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh) se debe reducir la dosis hasta aproximadamente dos tercios de la dosis normal. En los pacientes con disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh) se debe reducir la dosis hasta aproximadamente la mitad de la dosis normal. En los pacientes con disfunción hepática severa (clase C de Child-Pugh) se debe reducir la dosis hasta por lo menos la mitad de la dosis normal. Los reajustes adicionales de la dosis se han de basar en los resultados del análisis farmacológico de sangre

Modo de administración

Certican es para uso oral únicamente.

La dosis diaria de Certican debe administrarse siempre por vía oral repartida en dos tomas (dos veces al día). Certican se debe administrar sistemáticamente con o sin alimentos y al mismo tiempo que la ciclosporina para microemulsión o tacrolimus. Los pacientes que reciben Certican pueden necesitar un ajuste de la dosis según las concentraciones sanguíneas alcanzadas, la tolerabilidad, la

respuesta de la persona, un cambio de comedificación y la situación clínica. Los ajustes de la dosis pueden realizarse cada 4 o 5 días.

Para comprimidos de Certican exclusivamente:

Los comprimidos de Certican deben ingerirse enteros con un vaso de agua y no deben triturarse antes de su utilización. Los pacientes que no pueden deglutir los comprimidos enteros disponen de los comprimidos dispersables de Certican.

Para comprimidos dispersables de Certican exclusivamente: Las instrucciones para utilizar y manipular los comprimidos dispersables se detallan en el apartado de Instrucciones De Uso Y Manipulación.

Análisis farmacológico de sangre

Certican tiene un margen terapéutico estrecho, lo que podría exigir la realización de ajustes posológicos para mantener la respuesta al tratamiento. Se aconseja la determinación periódica de la concentración terapéutica de everolimus en sangre. Los análisis de exposición-eficacia y de exposición-seguridad han revelado que los pacientes con concentraciones sanguíneas mínimas (C0) de everolimus 3,0 ng/ml presentan una menor incidencia de rechazo agudo confirmado mediante biopsia tras un trasplante hepático, renal o cardíaco que los pacientes con concentraciones mínimas menores que 3,0 ng/ml. El límite superior recomendado del intervalo terapéutico es de 8 ng/ml. No se han estudiado los efectos de una exposición mayor que 12 ng/ml. Estos límites recomendados de everolimus se basan en métodos cromatográficos.

En los pacientes con disfunción hepática es particularmente importante determinar las concentraciones sanguíneas de everolimus durante la administración simultánea de inhibidores e inductores potentes de la CYP3A4, cuando se cambia de formulación o cuando la dosis de ciclosporina es muy reducida. Las concentraciones de everolimus pueden disminuir levemente tras la administración del comprimido dispersable.

Teóricamente, los ajustes de la dosis de Certican deben basarse en las concentraciones mínimas (C0) obtenidas > 4 o 5 días después del cambio posológico previo. Como la ciclosporina interactúa con el everolimus, la concentración de éste puede disminuir si la exposición a la ciclosporina es muy reducida (por ejemplo, si la concentración mínima [C0] es inferior a los 50 ng/ml).

Dosis recomendada de ciclosporina en el trasplante renal

Certican no debe administrarse a largo plazo junto con la dosis completa de ciclosporina. Una menor exposición a la ciclosporina en los pacientes receptores de un trasplante renal tratados con Certican mejora la función renal. Según la experiencia adquirida en el estudio A2309, se debe comenzar a reducir la exposición a la ciclosporina inmediatamente después del trasplante, manteniendo las concentraciones sanguíneas mínimas dentro de los siguientes límites recomendados:

Trasplante renal:

Límites recomendados para las concentraciones sanguíneas mínimas de ciclosporina C0 deseada de ciclosporina (ng/ml)

Mes 1 Meses 2-3 Meses 4-5 Meses 6-12
Grupos de Certican 100-200 75-150 50-100 25-50

Antes de reducir la dosis de ciclosporina es preciso asegurarse de que las concentraciones sanguíneas mínimas (C0) de everolimus en el estado estacionario sean iguales o superiores a 3 ng/ml.

Se dispone de escasos datos sobre la administración de Certican junto con concentraciones mínimas de ciclosporina (C0) menores que 50 ng/ml, o con concentraciones C2 inferiores a 350 ng/ml, durante la fase de mantenimiento. Si el paciente no tolera la reducción de la exposición a la ciclosporina, debe reconsiderarse la continuación del tratamiento con Certican.

Dosis recomendada de ciclosporina en el trasplante cardíaco

En los pacientes con trasplante cardíaco que estén en la fase de mantenimiento se debe comenzar a reducir la dosis de ciclosporina un mes después del trasplante, si el paciente lo tolera, a fin de mejorar la función renal. En caso de deterioro progresivo de la función renal o si se calcula una depuración de creatinina < 60 ml/min, se debe adaptar el régimen terapéutico. En los pacientes con trasplante cardíaco, la dosis de ciclosporina debe basarse en la experiencia adquirida en el estudio 2411, y confirmada en el estudio 2310, en los que se administró Certican junto con ciclosporina reduciendo las concentraciones mínimas deseadas (C0) de ciclosporina de la siguiente manera:

Trasplante cardíaco: límites recomendados para las concentraciones sanguíneas mínimas de ciclosporina C0 deseada de ciclosporina (ng/ml) Mes 1 Mes 2 Meses 3-4 Meses 5-6 Meses 7-12 Grupo de Certican 200-350 150-250 100-200 75-150 50-100

Antes de reducir la dosis de ciclosporina es preciso asegurarse de que las concentraciones sanguíneas mínimas (C₀) de everolimus en el estado estacionario sean iguales o superiores a 3 ng/ml.

En el trasplante cardíaco, existen escasos datos sobre la administración de Certican junto con concentraciones mínimas reducidas de ciclosporina (C₀) de 50-100 ng/ml después de 12 meses. Si el paciente no tolera la reducción de la exposición a la ciclosporina, debe reconsiderarse la continuación del tratamiento con Certican.

Dosis de tacrolímus recomendada en el trasplante hepático

En los pacientes que han recibido un trasplante hepático, la exposición al tacrolímus debe reducirse para minimizar la toxicidad renal relacionada con la calcineurina. La dosis de tacrolímus debe empezar a reducirse aproximadamente 3 semanas después del inicio de su administración en combinación con Certican, según las concentraciones sanguíneas mínimas de tacrolímus (C₀), hasta alcanzar la concentración mínima deseada de entre 3 y 5 ng/ml. No se ha evaluado la administración de Certican con la dosis completa de tacrolímus en los ensayos clínicos.

Nuevas Reacciones Adversas:

Resumen del perfil toxicológico

La combinación de Certican y ciclosporina se estudió en cinco ensayos clínicos efectuados en receptores de trasplantes renales en los que participaron 2497 pacientes en total (incluidos dos estudios que carecieron de un grupo de comparación que recibiera un medicamento distinto de Certican) y en tres ensayos clínicos realizado en receptores de trasplantes cardíacos en los que participaron 1531 pacientes en total.

Certican, combinado con tacrolímus, se estudió en un ensayo clínico realizado en 719 pacientes que habían recibido un trasplante hepático. El perfil toxicológico general no difirió de lo ya observado con Certican y de lo que cabe esperar a lo largo de 36 meses en una población de receptores de trasplante hepáticos.

La aparición de eventos adversos puede depender del grado y de la duración del tratamiento inmunodepresor. En los estudios en los que Certican se administró combinado con dosis completas de ciclosporina para microemulsión se observaron cifras elevadas de creatinina sérica con más frecuencia en los pacientes que recibieron esta combinación que en los del grupo de comparación. En los ensayos en los que Certican se administró con dosis reducidas de ciclosporina, las elevaciones de la creatinina sérica fueron menos frecuentes y los valores medios y medianos de dicho parámetro fueron menores.

Salvo la elevación de la creatinina sérica, el perfil toxicológico de Certican en los ensayos en los que se administró con una dosis reducida de ciclosporina fue

similar al descrito en los tres estudios pivotaes en los que se administró con la dosis completa de ciclosporina, aunque la incidencia general de eventos adversos fue menor con las dosis reducidas de ciclosporina. En los ensayos clínicos comparativos, el 3,1% de los 3256 pacientes observados durante por lo menos 1 año que recibieron Certican combinado con otros inmunodepresores presentaron neoplasias malignas, un 1,0% presentaron cánceres cutáneos y un 0,6%, enfermedades linfoproliferativas o linfomas.

Resumen tabulado de las reacciones adversas en los ensayos clínicos

Las frecuencias de las reacciones adversas que se detallan a continuación provienen del análisis de la incidencia de los eventos registrados hasta el mes 12 en los estudios multicéntricos, aleatorizados y comparativos en los que Certican se administró junto con inhibidores de la calcineurina (ICN) y corticoesteroides a receptores de un trasplante. Todos los ensayos incluyeron grupos que recibieron un tratamiento convencional, diferente de Certican, a base de un ICN.

La Tabla 1 recoge las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de fase III y que guardan una posible o probable relación con Certican. A menos que se especifique lo contrario, estos trastornos se identificaron por su mayor incidencia en los estudios de fase III realizados con pacientes tratados con Certican y pacientes tratados con un tratamiento convencional distinto, o por tener la misma incidencia en los casos en que el evento es una reacción adversa conocida del fármaco de comparación (como el micofenolato sódico [MFS] en los estudios de trasplante renal y cardíaco). Salvo en casos en que se especifica lo contrario, las reacciones adversas son relativamente uniformes en todas las indicaciones de trasplante.

Las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos se enumeran con arreglo a la 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. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 1 Porcentaje de pacientes con reacciones adversas en los ensayos clínicos

		Eventos descritos en los ensayos de fase III (por indicación)					
		Trasplante renal (estudio A2309)		Trasplante cardíaco (estudio A2310)		Trasplante hepático (estudio H2304)	
Reacciones adversas	Categoría de frecuencia	EVR ^a	Pauta con MFS ^b	EVR	Pauta con MFS	EVR + TAC red. ^c	TAC ^d de comp.
		N = 274 (100%)	N = 273 (100%)	N = 279 (100%)	N = 268 (100%)	N = 245 (100%)	N = 241 (100%)

Infecciones e infestaciones

Eventos descritos en los ensayos de fase III (por indicación)							
Reacciones adversas	Categoría de frecuencia	Trasplante renal (estudio A2309)		Trasplante cardíaco (estudio A2310)		Trasplante hepático (estudio H2304)	
		EVRS ¹ 1,5 mg N = 274 (100%)	Pauta con MFS ² N = 273 (100%)	EVRS ¹ 1,5 mg N = 279 (100%)	Pauta con MFS N = 268 (100%)	EVRS + TAC red. ³ N = 245 (100%)	TAC ³ de comp. N = 241 (100%)
Infección (bacteriana, micótica, vírica)	Muy frecuente	173 (63,1)	190 (69,6)	174 (62,4)	161 (60,1)	124 (50,6)	104 (43,2)
Infecciones en las vías respiratorias bajas e infecciones pulmonares (incluida la neumonía)	Muy frecuente ¹	20 (7,3)	15 (5,5)	36 (12,9)	32 (11,9)	14 (5,7)	14 (5,8)
Infecciones en las vías respiratorias altas	Muy frecuente	68 (24,8)	76 (27,8)	51 (18,3)	63 (23,5)	38 (15,5)	32 (13,3)
Infecciones en las vías urinarias	Muy frecuente ²	68 (24,8)	66 (24,2)	22 (7,9)	22 (8,2)	21 (8,6)	11 (4,6)
Septicemia	Frecuente	10 (3,6)	9 (3,3)	17 (6,1)	7 (2,6)	11 (4,5)	8 (3,3)
Infección de heridas	Frecuente	6 (2,2)	4 (1,5)	1 (0,4)	0	8 (3,3)	0
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)							
Tumores malignos o no especificados	Frecuente	4 (1,5)	7 (2,6)	12 (4,3)	8 (3,0)	5 (2,0)	11 (4,6)
Neoplasias de la piel, malignas o no especificadas	Frecuente	3 (1,1)	6 (2,2)	5 (1,8)	2 (0,7)	0	3 (1,2)
Linfomas o trastornos linfoproliferativos después del trasplante	Infrecuente	0	0	0	1 (0,4)	2 (0,8)	0
Trastornos de la sangre y del sistema linfático							
Anemia o eritrocitopenia	Muy frecuente	72 (26,3)	71 (26,0)	117 (41,9)	88 (32,8)	23 (9,4)	22 (9,1)
Leucopenia	Muy frecuente	15 (5,5)	44 (16,1)	44 (15,8)	64 (23,5)	35 (14,3)	17 (7,1)
Trombocitopenia	Muy frecuente	8 (2,9)	6 (2,2)	31 (11,1)	29 (10,8)	14 (5,7)	5 (2,1)
Pancitopenia	Frecuente	2 (0,7)	4 (1,5)	0	0	9 (3,7)	2 (0,8)
Microangiopatías trombóticas (incluye la púrpura trombocitopénica trombótica y el síndrome urémico hemolítico)	Frecuente	4 (1,5)	0	3 (1,1)	0	0	0
Trastornos endocrinos							

Eventos descritos en los ensayos de fase III (por indicación)							
Reacciones adversas	Categoría de frecuencia	Trasplante renal (estudio A2309)		Trasplante cardíaco (estudio A2310)		Trasplante hepático (estudio H2304)	
		EV ^R 1,5 mg N = 274 (100%)	Pauta con MFS ³ N = 273 (100%)	EV ^R 1,5 mg N = 279 (100%)	Pauta con MFS N = 26 8 (100%)	EV ^R + TAC red. ⁴ N = 24 5 (100%)	TAC ⁵ de comp. N = 241 (100%)
Hipogonadismo masculino (disminución de la testosterona, aumento de FSH y LH)	Infrecuente	0	2 (1,1)	0	0	1 (0,6)	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición							
Hiperlipidemia (colesterol y triglicéridos)	Muy frecuente	143 (52,2)	105 (38,5)	83 (29,7)	60 (22,4)	58 (23,7)	23 (9,5)
Diabetes mellitus posterior al trasplante	Muy frecuente	58 (21,2)	68 (24,9)	53 (19,0)	52 (19,4)	28 (11,4)	29 (12,0)
Hipopotasemia	Muy frecuente	33 (12,0)	32 (11,7)	36 (12,9)	32 (11,9)	7 (2,9)	5 (2,1)
Trastornos psiquiátricos							
Insomnio	Muy frecuente	47 (17,2)	43 (15,8)	75 (26,9)	54 (20,1)	14 (5,7)	19 (7,9)
Ansiedad	Muy frecuente	26 (9,5)	19 (7,0)	42 (15,1)	32 (11,9)	11 (4,5)	4 (1,7)
Trastornos del sistema nervioso							
Cefalea	Muy frecuente	49 (17,9)	40 (14,7)	78 (28,0)	63 (23,5)	47 (19,2)	46 (19,1)
Trastornos cardíacos							
Derrame pericárdico	Muy frecuente ³	1 (0,4)	1 (0,4)	111 (39,8)	74 (27,8)	1 (0,4)	2 (0,8)
Taquicardia	Frecuente	14 (5,1)	8 (2,9)	18 (6,5)	19 (7,1)	5 (2,0)	8 (3,3)
Trastornos vasculares							
Hipertensión	Muy frecuente	89 (32,5)	89 (32,6)	129 (46,2)	127 (47,4)	44 (18,0)	38 (15,8)
Episodios tromboembólicos venosos	Muy frecuente	15 (5,5)	8 (2,9)	34 (12,2)	22 (8,2)	9 (3,7)	3 (1,2)
Epistaxis	Frecuente	6 (2,2)	3 (1,1)	15 (5,4)	7 (2,6)	5 (2,0)	1 (0,4)
Linfocele	Frecuente ⁴	21 (7,7)	16 (5,9)	12 (4,3)	6 (2,2)	0	1 (0,4)
Trombosis del injerto renal	Frecuente	6 (2,2)	3 (1,1)	-	-	-	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos							
Derrame pleural	Muy frecuente ¹	8 (2,9)	5 (1,8)	71 (25,4)	58 (21,6)	11 (4,5)	11 (4,6)

Eventos descritos en los ensayos de fase III (por indicación)								
Reacciones adversas	Categoría de frecuencia	Trasplante renal (estudio A2309)		Trasplante cardíaco (estudio A2310)		Trasplante hepático (estudio H2304)		
		EVR ³ 1,5 mg N = 274 (100%)	Pauta con MFS ³ N = 273 (100%)	EVR 1,5 mg N = 279 (100%)	Pauta con MFS N = 26 8 (100%)	EVR + TAC red. ³ N = 24 5 (100%)	TAC ³ de comp. N = 241 (100%)	
Trastornos renales y urinarios								
Proteinuria	Frecuente ²	25 (9,1)	20 (7,3)	9 (3,2)	4 (1,5)	7 (2,9)	2 (0,8)	
Necrosis tubular renal	Frecuente ⁷	15 (5,5)	13 (4,8)	2 (0,7)	1 (0,4)	0	0	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama								
Disfunción eréctil	Frecuente	10 (5,7)	5 (2,7)	15 (6,7)	7 (3,2)	3 (1,7)	5 (2,8)	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración								
Dolor	Muy frecuente	27 (9,9)	27 (9,9)	43 (15,4)	33 (12,3)	8 (3,3)	10 (4,1)	
Fiebre	Muy frecuente	51 (18,6)	41 (15,0)	48 (16,9)	40 (14,9)	32 (13,1)	25 (10,4)	
Edema periférico	Muy frecuente	123 (44,9)	108 (39,6)	124 (44,4)	103 (38,4)	43 (17,6)	26 (10,8)	
Cicatrización deficiente	Muy frecuente	89 (32,5)	77 (28,2)	55 (19,7)	52 (19,4)	27 (11,0)	19 (7,9)	
Hernia incisional	Frecuente	5 (1,8)	3 (1,1)	9 (3,2)	4 (1,5)	17 (6,9)	13 (5,4)	
Exploraciones complementarias								
Cifras anómalas de enzimas hepáticas	Frecuente ⁸	6 (2,2)	12 (4,4)	6 (2,2)	5 (1,9)	16 (6,5)	24 (10,0)	

¹ Frecuente en el trasplante renal y en el trasplante hepático.

² Frecuente en el trasplante cardíaco y en el trasplante hepático.

³ En el trasplante cardíaco.

⁴ En el trasplante renal y en el trasplante cardíaco.

⁵ La búsqueda normalizada en el MedDRA (SMQ) por «neumopatía intersticial» (NI) arrojó la frecuencia de NI en los ensayos clínicos que se indica en la Tabla 1. Dicha búsqueda amplia también reveló casos causados por eventos relacionados, por ejemplo, por infecciones. La categoría de frecuencia que figura aquí deriva de una revisión médica de los casos conocidos.

⁶ Sobre todo en los pacientes que recibían simultáneamente inhibidores de la ECA.

⁷ En el trasplante renal.

⁸ Aspartato-transaminasa (AST), alanina-transaminasa (ALT), γ-glutamilo-transferasa (γ-GT) elevadas; las frecuencias que figuran aquí derivan de una prueba de la función hepática, realizada con posterioridad al trasplante, que arrojó resultados anómalos; las cifras enzimáticas fueron corroboradas en todos los estudios.

Eventos descritos en los ensayos de fase III (por indicación)							
Reacciones adversas	Categoría de frecuencia	Trasplante renal (estudio A2309)		Trasplante cardíaco (estudio A2310)		Trasplante hepático (estudio H2304)	
		EVR [§] 1,5 mg N = 274 (100%)	Pauta con MFS [§] N = 273 (100%)	EVR 1,5 mg N = 279 (100%)	Pauta con MFS N = 268 (100%)	EVR + TAC red. [§] N = 245 (100%)	TAC [§] de comp. N = 241 (100%)
Tos	Muy frecuente ¹	20 (7,3)	30 (11,0)	57 (20,4)	42 (15,7)	15 (6,1)	15 (6,2)
Disnea	Muy frecuente ¹	20 (7,3)	24 (8,8)	47 (16,8)	43 (16,0)	15 (6,1)	12 (5,0)
Neumopatía intersticial	Infrecuente ⁵	2 (0,7)	2 (0,7)	7 (2,5)	2 (0,7)	1 (0,4)	1 (0,4)
Trastornos gastrointestinales							
Diarrea	Muy frecuente	51 (18,6)	54 (19,8)	51 (18,3)	63 (23,5)	47 (19,2)	50 (20,7)
Náuseas	Muy frecuente	81 (29,6)	86 (31,5)	58 (20,8)	71 (26,5)	33 (13,5)	28 (11,6)
Vómitos	Muy frecuente	40 (14,6)	60 (22,0)	29 (10,4)	42 (15,7)	14 (5,7)	18 (7,5)
Dolor abdominal	Muy frecuente	50 (18,2)	67 (24,5)	32 (11,5)	38 (14,2)	45 (18,4)	35 (14,5)
Dolor bucofaringeo	Frecuente	14 (5,1)	10 (3,7)	17 (6,1)	10 (3,7)	13 (5,3)	5 (2,1)
Pancreatitis	Frecuente	1 (0,4)	1 (0,4)	4 (1,4)	0	2 (0,8)	2 (0,8)
Estomatitis o úlceras bucales	Frecuente	24 (8,8)	7 (2,6)	23 (8,2)	13 (4,9)	23 (9,4)	3 (1,2)
Trastornos hepatobiliares							
Hepatitis no infecciosa	Infrecuente	1 (0,4)	1 (0,4)	1 (0,4)	1 (0,4)	5 (2,0)	5 (2,1)
Ictericia	Infrecuente	0	0	1 (0,4)	2 (0,7)	2 (0,8)	5 (2,1)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo							
Acné	Frecuente	26 (9,5)	23 (8,4)	21 (7,5)	28 (10,4)	4 (1,6)	0
Angioedema	Frecuente ⁵	11 (4,0)	10 (3,7)	14 (5,0)	7 (2,6)	3 (1,2)	3 (1,2)
Exantema	Frecuente	13 (4,7)	17 (6,2)	15 (5,4)	17 (6,3)	9 (3,7)	9 (3,7)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo							
Mialgia	Frecuente	15 (5,5)	10 (3,7)	20 (7,2)	18 (6,7)	7 (2,9)	4 (1,7)
Artralgia	Frecuente	25 (9,1)	26 (9,5)	17 (6,1)	23 (8,6)	17 (6,9)	18 (7,5)

[§] EVR: Everolimus, MFS: micofenolato sódico, TAC: tacrolímús.

Reacciones adversas comunicadas espontáneamente desde la comercialización del medicamento. Desde la comercialización del producto se han notificado las reacciones adversas que se indican a continuación (Tabla 2) a través de comunicaciones espontáneas de casos y de casos publicados en la literatura específica. Como dichas reacciones se comunican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia, de modo que ésta se considera desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA y dentro

de cada clase de órgano, aparato o sistema, se presentan por orden de gravedad decreciente.

Tabla 2 Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) procedentes de comunicaciones espontáneas y de casos publicados

Trastornos vasculares
Vasculitis leucocitoclástica
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Proteinosis alveolar pulmonar
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Eritroderma

Nuevo ítem de embarazo, lactancia, varones y mujeres con capacidad de procrear:

Embarazo

Resumen de los riesgos

No se dispone de información suficiente acerca del uso de Certican en las mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado efectos tóxicos sobre la reproducción, por ejemplo, embriotoxicidad y fetotoxicidad. Se desconoce el riesgo para el ser humano. Se debe evitar el empleo de Certican durante el embarazo, a menos que los posibles beneficios justifiquen el riesgo para el feto.

Datos en animales

En las ratas, el everolimus atravesó la placenta y fue tóxico para los fetos. Con exposiciones sistémicas inferiores a la exposición terapéutica clínica prevista, el everolimus provocó toxicidad embrionaria en forma de muertes, menor peso fetal y mayor incidencia de variaciones y malformaciones esqueléticas. En conejos, con exposiciones sistémicas semejantes a las clínicas se apreció toxicidad embrionaria en forma de aumento de resorpciones tardías.

Lactancia

No se sabe si el everolimus pasa a la leche materna, pero en los estudios con animales el everolimus o sus metabolitos pasaban fácilmente a la leche de las ratas lactantes. Por consiguiente, las mujeres que toman Certican no deben amamantar.

Varones y mujeres con capacidad de procrear

Anticoncepción

Se aconsejará a las mujeres con capacidad de procrear que utilicen métodos anticonceptivos muy eficaces desde el comienzo del tratamiento con Certican hasta 8 semanas después de su finalización.

Infecundidad

Se han publicado casos de azoospermia y oligospermia de naturaleza reversible en pacientes tratados con inhibidores de la mTOR.

En las ratas, la fecundidad de las hembras no se alteró.

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

- **Modificación de Posología y administración**
- **Modificación de Reacciones Adversas**
- **Modificación en los ítems de embarazo, lactancia, varones y mujeres con capacidad de procrear**
- **Inserto, Información Para Prescribir y Declaración sucinta Versión N.A., de 8 de Diciembre de 2016**

Nueva Posología y Administración:

Solo médicos con suficiente experiencia en la administración de un tratamiento inmunodepresor tras un trasplante de órgano concentraciones sanguíneas de everolimus deben instituir y mantener el tratamiento con Certican.

Posología

Población destinataria general

Adultos

Trasplante renal o cardíaco

Para la población general de pacientes con trasplantes renales y cardíacos se recomienda una dosis inicial de 0,75 mg dos veces al día, que se administrará lo antes posible después del trasplante.

Trasplante hepático

Para la población de pacientes con trasplantes hepáticos se recomienda una dosis de 1,0 mg dos veces al día. La primera dosis debe administrarse aproximadamente 4 semanas después del trasplante.

Poblaciones especiales

Pacientes de raza negra

En los pacientes de raza negra, la incidencia de episodios de rechazo agudo confirmados mediante biopsia fue considerablemente mayor que en los pacientes de otras razas. Los pocos datos disponibles indican que los pacientes de dicha raza pueden necesitar dosis más elevadas de Certican que pacientes de otras razas para lograr el mismo efecto con la dosis recomendada en los adultos. En la actualidad, los datos de la eficacia y la seguridad son demasiado escasos y no permiten hacer recomendaciones específicas sobre el uso de everolimus en los pacientes de raza negra.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se dispone de datos suficientes sobre el uso de Certican en niños y adolescentes como para justificar su uso en los pacientes pediátricos, aunque se dispone de cierta información en los pacientes pediátricos con trasplante renal.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

Se tiene escasa experiencia clínica en pacientes mayores de 65 años de edad, pero no hay diferencias aparentes en la farmacocinética de everolimus entre los pacientes de ≥ 65 –70 años y los adultos más jóvenes.

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis

Disfunción hepática

En los pacientes con disfunción hepática es necesario vigilar atentamente las concentraciones sanguíneas mínimas (C₀) de everolimus. En los pacientes con disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh) se debe reducir la dosis hasta aproximadamente dos tercios de la dosis normal. En los pacientes con disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh) se debe reducir la dosis hasta aproximadamente la mitad de la dosis normal. En los pacientes con disfunción hepática severa (clase C de Child-Pugh) se debe reducir la dosis hasta por lo menos la mitad de la dosis normal. Los reajustes adicionales de la dosis se han de basar en los resultados del análisis farmacológico de sangre

Modo de administración

Certican es para uso oral únicamente.

La dosis diaria de Certican debe administrarse siempre por vía oral repartida en dos tomas (dos veces al día). Certican se debe administrar sistemáticamente con o sin alimentos y al mismo tiempo que la ciclosporina para microemulsión o tacrolímús. Los pacientes que reciben Certican pueden necesitar un ajuste de la dosis según las concentraciones sanguíneas alcanzadas, la tolerabilidad, la respuesta de la persona, un cambio de comedicación y la situación clínica. Los ajustes de la dosis pueden realizarse cada 4 o 5 días.

Para comprimidos de Certican exclusivamente:

Los comprimidos de Certican deben ingerirse enteros con un vaso de agua y no deben triturarse antes de su utilización. Los pacientes que no pueden deglutir los comprimidos enteros disponen de los comprimidos dispersables de Certican.

Para comprimidos dispersables de Certican exclusivamente: Las instrucciones para utilizar y manipular los comprimidos dispersables se detallan en el apartado de Instrucciones De Uso Y Manipulación.

Análisis farmacológico de sangre

Certican tiene un margen terapéutico estrecho, lo que podría exigir la realización de ajustes posológicos para mantener la respuesta al tratamiento. Se aconseja la determinación periódica de la concentración terapéutica de everolimus en sangre. Los análisis de exposición-eficacia y de exposición-seguridad han revelado que los pacientes con concentraciones sanguíneas mínimas (C0) de everolimus 3,0 ng/ml presentan una menor incidencia de rechazo agudo confirmado mediante biopsia tras un trasplante hepático, renal o cardíaco que los pacientes con concentraciones mínimas menores que 3,0 ng/ml. El límite superior recomendado del intervalo terapéutico es de 8 ng/ml. No se han estudiado los efectos de una exposición mayor que 12 ng/ml. Estos límites recomendados de everolimus se basan en métodos cromatográficos.

En los pacientes con disfunción hepática es particularmente importante determinar las concentraciones sanguíneas de everolimus durante la administración simultánea de inhibidores e inductores potentes de la CYP3A4, cuando se cambia de formulación o cuando la dosis de ciclosporina es muy reducida. Las concentraciones de everolimus pueden disminuir levemente tras la administración del comprimido dispersable.

Teóricamente, los ajustes de la dosis de Certican deben basarse en las concentraciones mínimas (C0) obtenidas > 4 o 5 días después del cambio posológico previo. Como la ciclosporina interactúa con el everolimus, la concentración de éste puede disminuir si la exposición a la ciclosporina es muy reducida (por ejemplo, si la concentración mínima [C0] es inferior a los 50 ng/ml).

Dosis recomendada de ciclosporina en el trasplante renal

Certican no debe administrarse a largo plazo junto con la dosis completa de ciclosporina. Una menor exposición a la ciclosporina en los pacientes receptores de un trasplante renal tratados con Certican mejora la función renal. Según la experiencia adquirida en el estudio A2309, se debe comenzar a reducir la exposición a la ciclosporina inmediatamente después del

trasplante, manteniendo las concentraciones sanguíneas mínimas dentro de los siguientes límites recomendados:

Trasplante renal:

Límites recomendados para las concentraciones sanguíneas mínimas de ciclosporina C0 deseada de ciclosporina (ng/ml)

Mes 1 Meses 2-3 Meses 4-5 Meses 6-12

Grupos de Certican 100-200 75-150 50-100 25-50

Antes de reducir la dosis de ciclosporina es preciso asegurarse de que las concentraciones sanguíneas mínimas (C0) de everolimus en el estado estacionario sean iguales o superiores a 3 ng/ml.

Se dispone de escasos datos sobre la administración de Certican junto con concentraciones mínimas de ciclosporina (C0) menores que 50 ng/ml, o con concentraciones C2 inferiores a 350 ng/ml, durante la fase de mantenimiento. Si el paciente no tolera la reducción de la exposición a la ciclosporina, debe reconsiderarse la continuación del tratamiento con Certican.

Dosis recomendada de ciclosporina en el trasplante cardíaco

En los pacientes con trasplante cardíaco que estén en la fase de mantenimiento se debe comenzar a reducir la dosis de ciclosporina un mes después del trasplante, si el paciente lo tolera, a fin de mejorar la función renal. En caso de deterioro progresivo de la función renal o si se calcula una depuración de creatinina < 60 ml/min, se debe adaptar el régimen terapéutico. En los pacientes con trasplante cardíaco, la dosis de ciclosporina debe basarse en la experiencia adquirida en el estudio 2411, y confirmada en el estudio 2310, en los que se administró Certican junto con ciclosporina reduciendo las concentraciones mínimas deseadas (C0) de ciclosporina de la siguiente manera:

Trasplante cardíaco: límites recomendados para las concentraciones sanguíneas mínimas de ciclosporina C0 deseada de ciclosporina (ng/ml)

Mes 1	Mes 2	Meses 3-4	Meses 5-6	Meses 7-12	Grupo de Certican
200-350	150-250	100-200	75-150	50-100	

Antes de reducir la dosis de ciclosporina es preciso asegurarse de que las concentraciones sanguíneas mínimas (C0) de everolimus en el estado estacionario sean iguales o superiores a 3 ng/ml.

En el trasplante cardíaco, existen escasos datos sobre la administración de Certican junto con concentraciones mínimas reducidas de ciclosporina (C0) de 50-100 ng/ml después de 12 meses. Si el paciente no tolera la reducción de la exposición a la ciclosporina, debe reconsiderarse la continuación del tratamiento con Certican.

Dosis de tacrolimús recomendada en el trasplante hepático

En los pacientes que han recibido un trasplante hepático, la exposición al tacrolimús debe reducirse para minimizar la toxicidad renal relacionada con la calcineurina. La dosis de tacrolimús debe empezar a reducirse aproximadamente 3 semanas después del inicio de su administración en combinación con Certican, según las concentraciones sanguíneas mínimas de tacrolimús (C₀), hasta alcanzar la concentración mínima deseada de entre 3 y 5 ng/ml. No se ha evaluado la administración de Certican con la dosis completa de tacrolimús en los ensayos clínicos.

Nuevas Reacciones Adversas:

Resumen del perfil toxicológico

La combinación de Certican y ciclosporina se estudió en cinco ensayos clínicos efectuados en receptores de trasplantes renales en los que participaron 2497 pacientes en total (incluidos dos estudios que carecieron de un grupo de comparación que recibiera un medicamento distinto de Certican) y en tres ensayos clínicos realizado en receptores de trasplantes cardíacos en los que participaron 1531 pacientes en total.

Certican, combinado con tacrolimús, se estudió en un ensayo clínico realizado en 719 pacientes que habían recibido un trasplante hepático. El perfil toxicológico general no difirió de lo ya observado con Certican y de lo que cabe esperar a lo largo de 36 meses en una población de receptores de trasplante hepáticos.

La aparición de eventos adversos puede depender del grado y de la duración del tratamiento inmunodepresor. En los estudios en los que Certican se administró combinado con dosis completas de ciclosporina para microemulsión se observaron cifras elevadas de creatinina sérica con más frecuencia en los pacientes que recibieron esta combinación que en los del grupo de comparación. En los ensayos en los que Certican se administró con dosis reducidas de ciclosporina, las elevaciones de la creatinina sérica fueron menos frecuentes y los valores medios y medianos de dicho parámetro fueron menores.

Salvo la elevación de la creatinina sérica, el perfil toxicológico de Certican en los ensayos en los que se administró con una dosis reducida de ciclosporina fue similar al descrito en los tres estudios pivotaes en los que se administró con la dosis completa de ciclosporina, aunque la incidencia general de eventos adversos fue menor con las dosis reducidas de ciclosporina. En los ensayos clínicos comparativos, el 3,1% de los 3256 pacientes observados durante por lo menos 1 año que recibieron Certican combinado con otros

inmunodepresores presentaron neoplasias malignas, un 1,0% presentaron cánceres cutáneos y un 0,6%, enfermedades linfoproliferativas o linfomas.

Resumen tabulado de las reacciones adversas en los ensayos clínicos
 Las frecuencias de las reacciones adversas que se detallan a continuación provienen del análisis de la incidencia de los eventos registrados hasta el mes 12 en los estudios multicéntricos, aleatorizados y comparativos en los que Certican se administró junto con inhibidores de la calcineurina (ICN) y corticoesteroides a receptores de un trasplante. Todos los ensayos incluyeron grupos que recibieron un tratamiento convencional, diferente de Certican, a base de un ICN.

La Tabla 1 recoge las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de fase III y que guardan una posible o probable relación con Certican. A menos que se especifique lo contrario, estos trastornos se identificaron por su mayor incidencia en los estudios de fase III realizados con pacientes tratados con Certican y pacientes tratados con un tratamiento convencional distinto, o por tener la misma incidencia en los casos en que el evento es una reacción adversa conocida del fármaco de comparación (como el micofenolato sódico [MFS] en los estudios de trasplante renal y cardíaco). Salvo en casos en que se especifica lo contrario, las reacciones adversas son relativamente uniformes en todas las indicaciones de trasplante.

Las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos se enumeran con arreglo a la 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. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 1 Porcentaje de pacientes con reacciones adversas en los ensayos clínicos

Reacciones adversas		Eventos descritos en los ensayos de fase III (por indicación)					
		Trasplante renal (estudio A2309)		Trasplante cardíaco (estudio A2310)		Trasplante hepático (estudio H2304)	
		EVR ^a 1,5 mg N = 274 (100%)	Pauta con MFS ^b N = 273 (100%)	EVR 1,5 mg N = 279 (100%)	Pauta con MFS N = 26 8 (100%)	EVR + TAC red. ^c N = 24 5 (100%)	TAC ^d de comp. N = 241 (100%)
Infecciones e infestaciones							

Eventos descritos en los ensayos de fase III (por indicación)							
Reacciones adversas	Categoría de frecuencia	Trasplante renal (estudio A2309)		Trasplante cardíaco (estudio A2310)		Trasplante hepático (estudio H2304)	
		EV ^R 1,5 mg N = 274 (100%)	Pauta con MFS ³ N = 273 (100%)	EV ^R 1,5 mg N = 279 (100%)	Pauta con MFS N = 268 (100%)	EV ^R + TAC ³ red. ³ N = 245 (100%)	TAC ³ de comp. N = 241 (100%)
Infección (bacteriana, micótica, vírica)	Muy frecuente	173 (63,1)	190 (69,6)	174 (62,4)	161 (60,1)	124 (50,6)	104 (43,2)
Infecciones en las vías respiratorias bajas e infecciones pulmonares (incluida la neumonía)	Muy frecuente ¹	20 (7,3)	15 (5,5)	36 (12,9)	32 (11,9)	14 (5,7)	14 (5,8)
Infecciones en las vías respiratorias altas	Muy frecuente	68 (24,8)	76 (27,8)	51 (18,3)	63 (23,5)	38 (15,5)	32 (13,3)
Infecciones en las vías urinarias	Muy frecuente ²	68 (24,8)	66 (24,2)	22 (7,9)	22 (8,2)	21 (8,6)	11 (4,6)
Septicemia	Frecuente	10 (3,6)	9 (3,3)	17 (6,1)	7 (2,6)	11 (4,5)	8 (3,3)
Infección de heridas	Frecuente	6 (2,2)	4 (1,5)	1 (0,4)	0	8 (3,3)	0
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)							
Tumores malignos o no especificados	Frecuente	4 (1,5)	7 (2,6)	12 (4,3)	8 (3,0)	5 (2,0)	11 (4,6)
Neoplasias de la piel, malignas o no especificadas	Frecuente	3 (1,1)	6 (2,2)	5 (1,8)	2 (0,7)	0	3 (1,2)
Linfomas o trastornos linfoproliferativos después del trasplante	Infrecuente	0	0	0	1 (0,4)	2 (0,8)	0
Trastornos de la sangre y del sistema linfático							
Anemia o eritrocitopenia	Muy frecuente	72 (26,3)	71 (26,0)	117 (41,9)	88 (32,8)	23 (9,4)	22 (9,1)
Leucopenia	Muy frecuente	15 (5,5)	44 (16,1)	44 (15,8)	64 (23,5)	35 (14,3)	17 (7,1)
Trombocitopenia	Muy frecuente	8 (2,9)	6 (2,2)	31 (11,1)	29 (10,8)	14 (5,7)	5 (2,1)
Pancitopenia	Frecuente	2 (0,7)	4 (1,5)	0	0	9 (3,7)	2 (0,8)
Microangiopatías trombóticas (incluye la púrpura trombocitopénica trombótica y el síndrome urémico hemolítico)	Frecuente	4 (1,5)	0	3 (1,1)	0	0	0
Trastornos endocrinos							

Eventos descritos en los ensayos de fase III (por indicación)							
Reacciones adversas	Categoría de frecuencia	Trasplante renal (estudio A2309)		Trasplante cardíaco (estudio A2310)		Trasplante hepático (estudio H2304)	
		EV ^R 1,5 mg N = 274 (100%)	Pauta con MFS ³ N = 273 (100%)	EV ^R 1,5 mg N = 279 (100%)	Pauta con MFS N = 26 8 (100%)	EV ^R + TAC red. ⁴ N = 24 5 (100%)	TAC ⁵ de comp. N = 241 (100%)
Hipogonadismo masculino (disminución de la testosterona, aumento de FSH y LH)	Infrecuente	0	2 (1,1)	0	0	1 (0,6)	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición							
Hiperlipidemia (colesterol y triglicéridos)	Muy frecuente	143 (52,2)	105 (38,5)	83 (29,7)	60 (22,4)	58 (23,7)	23 (9,5)
Diabetes mellitus posterior al trasplante	Muy frecuente	58 (21,2)	68 (24,9)	53 (19,0)	52 (19,4)	28 (11,4)	29 (12,0)
Hipopotasemia	Muy frecuente	33 (12,0)	32 (11,7)	36 (12,9)	32 (11,9)	7 (2,9)	5 (2,1)
Trastornos psiquiátricos							
Insomnio	Muy frecuente	47 (17,2)	43 (15,8)	75 (26,9)	54 (20,1)	14 (5,7)	19 (7,9)
Ansiedad	Muy frecuente	26 (9,5)	19 (7,0)	42 (15,1)	32 (11,9)	11 (4,5)	4 (1,7)
Trastornos del sistema nervioso							
Cefalea	Muy frecuente	49 (17,9)	40 (14,7)	78 (28,0)	63 (23,5)	47 (19,2)	46 (19,1)
Trastornos cardíacos							
Derrame pericárdico	Muy frecuente ³	1 (0,4)	1 (0,4)	111 (39,8)	74 (27,8)	1 (0,4)	2 (0,8)
Taquicardia	Frecuente	14 (5,1)	8 (2,9)	18 (6,5)	19 (7,1)	5 (2,0)	8 (3,3)
Trastornos vasculares							
Hipertensión	Muy frecuente	89 (32,5)	89 (32,6)	129 (46,2)	127 (47,4)	44 (18,0)	38 (15,8)
Episodios tromboembólicos venosos	Muy frecuente	15 (5,5)	8 (2,9)	34 (12,2)	22 (8,2)	9 (3,7)	3 (1,2)
Epistaxis	Frecuente	6 (2,2)	3 (1,1)	15 (5,4)	7 (2,6)	5 (2,0)	1 (0,4)
Linfocele	Frecuente ⁴	21 (7,7)	16 (5,9)	12 (4,3)	6 (2,2)	0	1 (0,4)
Trombosis del injerto renal	Frecuente	6 (2,2)	3 (1,1)	-	-	-	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos							
Derrame pleural	Muy frecuente ¹	8 (2,9)	5 (1,8)	71 (25,4)	58 (21,6)	11 (4,5)	11 (4,6)

Eventos descritos en los ensayos de fase III (por indicación)								
Reacciones adversas	Categoría de frecuencia	Trasplante renal (estudio A2309)		Trasplante cardíaco (estudio A2310)		Trasplante hepático (estudio H2304)		
		EVR ³ 1,5 mg N = 274 (100%)	Pauta con MFS ³ N = 273 (100%)	EVR 1,5 mg N = 279 (100%)	Pauta con MFS N = 26 8 (100%)	EVR + TAC red. ³ N = 24 5 (100%)	TAC ³ de comp. N = 241 (100%)	
Trastornos renales y urinarios								
Proteinuria	Frecuente ²	25 (9,1)	20 (7,3)	9 (3,2)	4 (1,5)	7 (2,9)	2 (0,8)	
Necrosis tubular renal	Frecuente ⁷	15 (5,5)	13 (4,8)	2 (0,7)	1 (0,4)	0	0	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama								
Disfunción eréctil	Frecuente	10 (5,7)	5 (2,7)	15 (6,7)	7 (3,2)	3 (1,7)	5 (2,8)	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración								
Dolor	Muy frecuente	27 (9,9)	27 (9,9)	43 (15,4)	33 (12,3)	8 (3,3)	10 (4,1)	
Fiebre	Muy frecuente	51 (18,6)	41 (15,0)	48 (16,9)	40 (14,9)	32 (13,1)	25 (10,4)	
Edema periférico	Muy frecuente	123 (44,9)	108 (39,6)	124 (44,4)	103 (38,4)	43 (17,6)	26 (10,8)	
Cicatrización deficiente	Muy frecuente	89 (32,5)	77 (28,2)	55 (19,7)	52 (19,4)	27 (11,0)	19 (7,9)	
Hernia incisional	Frecuente	5 (1,8)	3 (1,1)	9 (3,2)	4 (1,5)	17 (6,9)	13 (5,4)	
Exploraciones complementarias								
Cifras anómalas de enzimas hepáticas	Frecuente ⁸	6 (2,2)	12 (4,4)	6 (2,2)	5 (1,9)	16 (6,5)	24 (10,0)	

¹ Frecuente en el trasplante renal y en el trasplante hepático.

² Frecuente en el trasplante cardíaco y en el trasplante hepático.

³ En el trasplante cardíaco.

⁴ En el trasplante renal y en el trasplante cardíaco.

⁵ La búsqueda normalizada en el MedDRA (SMQ) por «neumopatía intersticial» (NI) arrojó la frecuencia de NI en los ensayos clínicos que se indica en la Tabla 1. Dicha búsqueda amplia también reveló casos causados por eventos relacionados, por ejemplo, por infecciones. La categoría de frecuencia que figura aquí deriva de una revisión médica de los casos conocidos.

⁶ Sobre todo en los pacientes que recibían simultáneamente inhibidores de la ECA.

⁷ En el trasplante renal.

⁸ Aspartato-transaminasa (AST), alanina-transaminasa (ALT), γ-glutamilo-transferasa (γ-GT) elevadas; las frecuencias que figuran aquí derivan de una prueba de la función hepática, realizada con posterioridad al trasplante, que arrojó resultados anómalos; las cifras enzimáticas fueron corroboradas en todos los estudios.

Eventos descritos en los ensayos de fase III (por indicación)								
Reacciones adversas	Categoría de frecuencia	Trasplante renal (estudio A2309)		Trasplante cardíaco (estudio A2310)		Trasplante hepático (estudio H2304)		
		EVR ^a 1,5 mg N = 274 (100%)	Pauta con MFS ^a N = 273 (100%)	EVR 1,5 mg N = 279 (100%)	Pauta con MFS N = 268 (100%)	EVR + TAC red. ^a N = 245 (100%)	TAC ^a de comp. N = 241 (100%)	
Tos	Muy frecuente ¹	20 (7,3)	30 (11,0)	57 (20,4)	42 (15,7)	15 (6,1)	15 (6,2)	
Disnea	Muy frecuente ¹	20 (7,3)	24 (8,8)	47 (16,8)	43 (16,0)	15 (6,1)	12 (5,0)	
Neumopatía intersticial	Infrecuente ⁵	2 (0,7)	2 (0,7)	7 (2,5)	2 (0,7)	1 (0,4)	1 (0,4)	
Trastornos gastrointestinales								
Diarrea	Muy frecuente	51 (18,6)	54 (19,8)	51 (18,3)	83 (23,5)	47 (19,2)	50 (20,7)	
Náuseas	Muy frecuente	81 (29,6)	86 (31,5)	58 (20,8)	71 (26,5)	33 (13,5)	28 (11,6)	
Vómitos	Muy frecuente	40 (14,6)	60 (22,0)	29 (10,4)	42 (15,7)	14 (5,7)	18 (7,5)	
Dolor abdominal	Muy frecuente	50 (18,2)	67 (24,5)	32 (11,5)	38 (14,2)	45 (18,4)	35 (14,5)	
Dolor bucofaringeo	Frecuente	14 (5,1)	10 (3,7)	17 (6,1)	10 (3,7)	13 (5,3)	5 (2,1)	
Pancreatitis	Frecuente	1 (0,4)	1 (0,4)	4 (1,4)	0	2 (0,8)	2 (0,8)	
Estomatitis o úlceras bucales	Frecuente	24 (8,8)	7 (2,6)	23 (8,2)	13 (4,9)	23 (9,4)	3 (1,2)	
Trastornos hepatobiliares								
Hepatitis no infecciosa	Infrecuente	1 (0,4)	1 (0,4)	1 (0,4)	1 (0,4)	5 (2,0)	5 (2,1)	
Ictericia	Infrecuente	0	0	1 (0,4)	2 (0,7)	2 (0,8)	5 (2,1)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo								
Acné	Frecuente	26 (9,5)	23 (8,4)	21 (7,5)	28 (10,4)	4 (1,6)	0	
Angioedema	Frecuente ⁵	11 (4,0)	10 (3,7)	14 (5,0)	7 (2,6)	3 (1,2)	3 (1,2)	
Exantema	Frecuente	13 (4,7)	17 (6,2)	15 (5,4)	17 (6,3)	9 (3,7)	9 (3,7)	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo								
Mialgia	Frecuente	15 (5,5)	10 (3,7)	20 (7,2)	18 (6,7)	7 (2,9)	4 (1,7)	
Artralgia	Frecuente	25 (9,1)	26 (9,5)	17 (6,1)	23 (8,6)	17 (6,9)	18 (7,5)	

^a EVR: Everolimus, MFS: micofenolato sódico, TAC: tacrolímulo.

Reacciones adversas comunicadas espontáneamente desde la comercialización del medicamento. Desde la comercialización del producto se han notificado las reacciones adversas que se indican a continuación (Tabla 2) a través de comunicaciones espontáneas de casos y de casos publicados en la literatura específica. Como dichas reacciones se comunican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia, de modo que ésta se considera desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la

clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA y dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, se presentan por orden de gravedad decreciente.

Tabla 2 Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) procedentes de comunicaciones espontáneas y de casos publicados

Trastornos vasculares
Vasculitis leucocitoclástica
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Proteinosis alveolar pulmonar
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Eritroderma

Nuevo ítem de embarazo, lactancia, varones y mujeres con capacidad de procrear:

Embarazo

Resumen de los riesgos

No se dispone de información suficiente acerca del uso de Certican en las mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado efectos tóxicos sobre la reproducción, por ejemplo, embriotoxicidad y fetotoxicidad. Se desconoce el riesgo para el ser humano. Se debe evitar el empleo de Certican durante el embarazo, a menos que los posibles beneficios justifiquen el riesgo para el feto.

Datos en animales

En las ratas, el everolimus atravesó la placenta y fue tóxico para los fetos. Con exposiciones sistémicas inferiores a la exposición terapéutica clínica prevista, el everolimus provocó toxicidad embrionofetal en forma de muertes, menor peso fetal y mayor incidencia de variaciones y malformaciones esqueléticas. En conejos, con exposiciones sistémicas semejantes a las clínicas se apreció toxicidad embrionaria en forma de aumento de resorciones tardías.

Lactancia

No se sabe si el everolimus pasa a la leche materna, pero en los estudios con animales el everolimus o sus metabolitos pasaban fácilmente a la leche de las ratas lactantes. Por consiguiente, las mujeres que toman Certican no deben amamantar.

Varones y mujeres con capacidad de procrear

Anticoncepción

Se aconsejará a las mujeres con capacidad de procrear que utilicen métodos anticonceptivos muy eficaces desde el comienzo del tratamiento con Certican hasta 8 semanas después de su finalización.

Infecundidad

Se han publicado casos de azoospermia y oligospermia de naturaleza reversible en pacientes tratados con inhibidores de la mTOR.

En las ratas, la fecundidad de las hembras no se alteró.

3.1.9.11. PROFENID® IV 100 mg

Expediente : 19965855
Radicado : 2016069918 / 2017064358
Fecha : 09/05/2017
Interesado : Sanofi Aventis De Colombia S.A.

Composición:

Cada frasco vial contiene 100mg de Ketoprofeno

Forma Farmacéutica: Polvo Liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Antiinflamatorio, Analgésico

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al Principio Activo o a sus Excipientes.
- Broncoespasmo, Rinitis Aguda, Pólipos Nasales y Edema Angioneurotico.
- Reacciones Alérgicas a Ácido Acetil Salicílico o AINES.
- Úlcera Péptica, Sangrado Gastrointestinal Y Antecedente De Enfermedad Ácido Péptica.
- Disfunción Hepática Severa.
- Cirugía De Derivación Arterial Coronaria (Bypass).

El interesado presenta ante la Sala Especializada de medicamentos y productos biológicos de la comisión revisora respuesta al Auto No. 2017001793 emitido con base en el concepto del Acta No. 30 de 2016 numeral 3.14.1., con el fin de aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de Dosificación
 - Modificación en la expresión de las Indicaciones
 - Modificación de Contraindicaciones
- Información Prescriptiva Profenid® IV- Ketoprofeno Inyectable Vía Intravenosa - 100 mg versión CCSI V 3.0 LRC 11 Febrero 2.016.
Revisión Abril 2.017

Nueva Dosificación:

Vía intravenosa: reservada para el uso hospitalario.

Disolver el contenido de un frasco de 100 mg en 5 mL de agua para inyección y diluir en un volumen de 100 a 150 mL de solución isotónica de glucosa o de cloruro de sodio. La administración se hace por perfusión intravenosa lenta, en promedio 20 minutos, a la posología de 100 a 200 mg/día durante 48 horas máximo.

Nueva expresión de las Indicaciones:

Analgésico Anti-inflamatorio usado en:

- Tratamiento del dolor postoperatorio.
- Tratamiento del cólico renal.
- Tratamiento del dolor agudo de intensidad moderada a severa, de cualquier origen

Nuevas Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al ketoprofeno, o a sus excipientes.
- Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico.
- Reacciones alérgicas, o asma, desencadenados por la toma de ketoprofeno o sustancias de actividad similar tales como ácido acetilsalicílico u otros AINES.
- Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica.
- Insuficiencia hepática severa.
- Insuficiencia renal severa.
- Tercer trimestre del embarazo.
- Lactancia
- Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 30 de 2016, numeral 3.14.1., la Sala Especializada de Medicamentos recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Modificación de Dosificación**
- **Modificación en la expresión de las Indicaciones**
- **Modificación de Contraindicaciones**

Información Prescriptiva Profenid® IV- Ketoprofeno Inyectable Vía Intravenosa - 100 mg versión CCSI V 3.0 LRC 11 Febrero 2.016. Revisión Abril 2.017

Nueva Dosificación:

Vía intravenosa: reservada para el uso hospitalario.

Disolver el contenido de un frasco de 100 mg en 5 mL de agua para inyección y diluir en un volumen de 100 a 150 mL de solución isotónica de glucosa o de cloruro de sodio. La administración se hace por perfusión intravenosa lenta, en promedio 20 minutos, a la posología de 100 a 200 mg/día durante 48 horas máximo.

Nueva expresión de las Indicaciones:

Analgésico Anti-inflamatorio usado en:

- Tratamiento del dolor postoperatorio.
- Tratamiento del cólico renal.
- Tratamiento del dolor agudo de intensidad moderada a severa, de cualquier origen

Nuevas Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al ketoprofeno, o a sus excipientes.
- Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico.
- Reacciones alérgicas, o asma, desencadenados por la toma de ketoprofeno o sustancias de actividad similar tales como ácido acetilsalicílico u otros AINEs.
- Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica.
- Insuficiencia hepática severa.
- Insuficiencia renal severa.
- Tercer trimestre del embarazo.
- Lactancia
- Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass).

3.1.9.12. ATRIPLA® TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20053230
Radicado : 2017085756
Fecha : 16/06/2017
Interesado : Stendhal Colombia S.A.S.
Fabricante : Patheon Inc

Composición:

Cada Tableta Recubierta contiene 300mg de Tenofovir disoproxil Fumarato, 200mg Emtricitabina y 600mg Efavirenz

Forma Farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones:

Atripla® está indicado como tratamiento único o en combinación con otros antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo (hiv-1) en adultos.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes.
- Embarazo y lactancia.
- Coadministración con productos relacionados.

Precauciones y advertencias:

- Acidosis láctica/ hepatomegalia severa con esteatosis.
- Pacientes coinfectados por el VIH 1 y el VHB.
- Síntomas siquiátricos.
- Síntomas del sistema nervioso.
- Nueva aparición o empeoramiento de la disfunción renal.
- Erupción cutánea.
- Hepatotoxicidad.
- Disminución de la densidad mineral ósea.
- Convulsiones.
- Síndrome de reconstitución inmunológica.
- Redistribución de las grasas.
- Coadministración con otros productos.

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

- Modificación de Dosificación
- Modificación de Indicaciones
- Modificación de Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones
- Modificación de Reacciones Adversas
- Inserto e Información Para Prescribir CO-MAY17-US-APR17 Fecha de revisión: Estados Unidos abril 2017. Local mayo 2017.

Nueva Dosificación:

- Adultos: la dosis de Atripla es de una tableta, tomada una vez al día por vía oral, con el estómago vacío. La administración al acostarse puede mejorar la tolerabilidad de los síntomas del sistema nervioso.
- Uso pediátrico: no se recomienda el uso de Atripla en los pacientes menores de 18 años.

Disfunción renal: dado que Atripla es una combinación de dosis fijas, no deberá recetarse a los pacientes que precisen un ajuste de la dosis por

ejemplo, los que sufren una disfunción renal moderada o grave (depuración calculada de creatinina inferior a 50 mL/min).

- Administración concomitante con rifampicina: cuando Atripla se administra junto con rifampicina a los pacientes que pesan 50 kg o más, se recomienda una dosis adicional de efavirenz de 200 mg/día.

Nuevas Indicaciones:

Atripla® está indicado para tratamiento único o en asociación con otros antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) en adultos.

Nuevas Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones:

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad

Atripla está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa, previamente demostrada (por ejemplo, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme o erupciones cutáneas tóxicas) al efavirenz, un componente de Atripla.

Fármacos contraindicados

La administración concomitante de Atripla con voriconazol está contraindicada. El efavirenz, un componente de Atripla, reduce significativamente las concentraciones plasmáticas de voriconazol, y la administración concomitante puede disminuir la eficacia terapéutica del voriconazol. Asimismo, el voriconazol aumenta significativamente las concentraciones plasmáticas de efavirenz, lo que puede aumentar el riesgo de efectos adversos asociados al efavirenz. Debido a que Atripla es un medicamento de combinación de dosis fijas, la dosis de efavirenz no puede modificarse

Nuevas Advertencias y Precauciones:

- Pacientes con infección concomitante por el VIH-1 y el VHB
- Interacciones con medicamentos
- Administración concomitante con productos relacionados
- Prolongación del intervalo QTc
- Síntomas psiquiátricos
- Síntomas del sistema nervioso
- Nueva aparición o empeoramiento de la disfunción renal
- Posible riesgo para la función reproductora
- Erupción cutánea

Hepatotoxicidad

Efectos óseos del tenofovir DF

- Convulsiones
- Síndrome de reconstitución inmune
- Redistribución de la grasa

Nuevas Reacciones Adversas:

- Exacerbaciones agudas y graves de la hepatitis B
- Prolongación del intervalo QTc
- Síntomas psiquiátricos
- Síntomas del sistema nervioso
- Nueva aparición o empeoramiento de la disfunción renal
- Erupción cutánea
- Hepatotoxicidad
- Efectos óseos del tenofovir DF
- Síndrome de reconstitución inmune
- Redistribución de grasa
- Interacciones farmacológicas

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

- **Modificación de Dosificación**
- **Modificación de Indicaciones**
- **Modificación de Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones**
- **Modificación de Reacciones Adversas**
- **Inserto e Información Para Prescribir CO-MAY17-US-APR17 Fecha de revisión: Estados Unidos abril 2017. Local mayo 2017.**

Nueva Dosificación:

- **Adultos:** la dosis de Atripla es de una tableta, tomada una vez al día por vía oral, con el estómago vacío. La administración al acostarse puede mejorar la tolerabilidad de los síntomas del sistema nervioso.
- **Uso pediátrico:** no se recomienda el uso de Atripla en los pacientes menores de 18 años.
- **Disfunción renal:** dado que Atripla es una combinación de dosis fijas, no deberá recetarse a los pacientes que precisan un ajuste de la dosis, por ejemplo, los que sufren una disfunción renal moderada o grave (depuración calculada de creatinina inferior a 50 mL/min).
- **Administración concomitante con rifampicina:** cuando Atripla se administra junto con rifampicina a los pacientes que pesan 50 kg o más, se recomienda una dosis adicional de efavirenz de 200 mg/día.

Nuevas Indicaciones:

Atripla® está indicado para tratamiento único o en asociación con otros antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) en adultos.

Nuevas Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones:

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad

Atripla está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa, previamente demostrada (por ejemplo, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme o erupciones cutáneas tóxicas) al efavirenz, un componente de Atripla.

Fármacos contraindicados

La administración concomitante de Atripla con voriconazol está contraindicada. El efavirenz, un componente de Atripla, reduce significativamente las concentraciones plasmáticas de voriconazol, y la administración concomitante puede disminuir la eficacia terapéutica del voriconazol. Asimismo, el voriconazol aumenta significativamente las concentraciones plasmáticas de efavirenz, lo que puede aumentar el riesgo de efectos adversos asociados al efavirenz. Debido a que Atripla es un medicamento de combinación de dosis fijas, la dosis de efavirenz no puede modificarse

Nuevas Advertencias y Precauciones:

- Pacientes con infección concomitante por el VIH-1 y el VHB
- Interacciones con medicamentos
- Administración concomitante con productos relacionados
- Prolongación del intervalo QTc
- Síntomas psiquiátricos
- Síntomas del sistema nervioso
- Nueva aparición o empeoramiento de la disfunción renal
- Posible riesgo para la función reproductora
- Erupción cutánea
- Hepatotoxicidad
- Efectos óseos del tenofovir DF
- Convulsiones
- Síndrome de reconstitución inmune
- Redistribución de la grasa

Nuevas Reacciones Adversas:

- Exacerbaciones agudas y graves de la hepatitis B
- Prolongación del intervalo QTc
- Síntomas psiquiátricos
- Síntomas del sistema nervioso
- Nueva aparición o empeoramiento de la disfunción renal
- Erupción cutánea
- Hepatotoxicidad
- Efectos óseos del tenofovir DF
- Síndrome de reconstitución inmune
- Redistribución de grasa
- Interacciones farmacológicas

3.1.9.13. JEVTANA ® 60mg / 1,5mL

Expediente : 20039453
Radicado : 2017044684
Fecha : 31/03/2017
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A

Composición:

Cada frasco ampolla con 1.5mL de solución concentrada contiene 60mg de Cabazitaxel Acetona Solvato (Como Forma Libre de Solvente, Anhidro).

Forma Farmacéutica: Solución Concentrada para Infusión

Indicaciones:

Jevtana es un inhibidor de los microtúbulos indicado en combinación con prednisona y prednisolona para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico refractario a hormonas, que hayan recibido previamente un régimen de tratamiento que contenga docetaxel.

Contraindicaciones:

No utilizarse en pacientes con: o recuento de neutrófilos = 1500 /mm³ o antecedentes de hipersensibilidad severa a cabazitaxel, polisorbato 80 o cualquiera de los componentes de la fórmula. No debe administrarse a pacientes con compromiso hepático.

(Bilirrubina = 1 x límite superior de lo normal (lsn), o ast y/o alt = 1,5 x lsn). Se han informado muertes por neutropenia. Se deben realizar recuentos sanguíneos

frecuentes para monitorear la existencia de neutropenia en todos los pacientes que reciban jevtana. No administrar jevtana si los recuentos de neutrófilos son = 1500 células/ m³. Puede ocurrir hipersensibilidad severa que puede incluir erupciones cutáneas/eritema generalizado, hipotensión y broncoespasmo. Discontinuar jevtana inmediatamente si ocurren reacciones severas y administrar el tratamiento apropiado.

El interesado solicita 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:

- Modificación de Dosificación
- Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias
- Información Para Prescribir e Inserto Armonizado que Incluye Información para el paciente CCDS V10_Jevtana_sav007/Dic.16

Nueva Dosificación:

La dosis de Jevtana® debe reducirse si el paciente experimenta las siguientes reacciones adversas.

Nuevas Precauciones:

Supresión de la médula ósea

Puede producirse una supresión de la médula ósea, manifestada como neutropenia, anemia, trombocitopenia o pancitopenia

Neutropenia

Cinco pacientes experimentaron eventos adversos infecciosos fatales (sepsis o shock séptico). Todos tuvieron neutropenia grado 4 y uno tuvo neutropenia febril. La muerte de pacientes adicionales se atribuyó a neutropenia sin infección documentada.

Se puede administrar G-CSF para reducir el riesgo de complicaciones por neutropenia asociadas con el uso de Jevtana®. La profilaxis primaria con G-CSF debe considerarse en pacientes con características clínicas de alto riesgo (edad >65 años, pobre estado funcional, episodios previos de neutropenia febril, extensas zonas de radiación previa, estado nutricional pobre u otras comorbilidades serias) que predispongan a complicaciones mayores debidas a una neutropenia prolongada. El uso terapéutico de G-CSF y profilaxis secundaria deben contemplarse en todos los pacientes considerados de alto riesgo de complicaciones por neutropenia.

La neutropenia es el evento adverso más común de Jevtana®. El monitoreo semanal de recuento sanguíneo completo es esencial durante el ciclo 1 y antes de

cada ciclo de tratamiento de allí en adelante para que la dosis pueda ajustarse, en caso de ser necesario.

No se debe usar Jevtana® en pacientes con recuento de neutrófilos $\leq 1500/\text{mm}^3$

Si un paciente experimenta neutropenia febril o neutropenia prolongada (más de una semana) a pesar de la medicación apropiada (por ejemplo G-CSF), la dosis de Jevtana® debe reducirse. Los pacientes pueden reiniciar el tratamiento con Jevtana® solamente cuando los recuentos de neutrófilos se recuperen a un nivel $>1500/\text{mm}^3$

Reacciones de hipersensibilidad

Todos los pacientes deben ser premedicados antes del inicio de la infusión/perfusión de Jevtana®. Los pacientes deben ser observados atentamente para detectar si presentan reacciones de hipersensibilidad, especialmente durante la primera y segunda infusión/perfusión. Las reacciones de hipersensibilidad pueden ocurrir unos pocos minutos después del inicio de la infusión/perfusión de Jevtana®, por lo tanto, deben estar disponibles instalaciones y equipos para el manejo de la hipotensión y el broncoespasmo. Pueden ocurrir reacciones severas de hipersensibilidad que incluyen erupciones cutáneas/eritema generalizado, hipotensión y broncoespasmo. Las reacciones severas de hipersensibilidad requieren la discontinuación inmediata de la infusión/perfusión de Jevtana® y terapia apropiada. Los pacientes con antecedentes de reacciones severas de hipersensibilidad no deben ser medicados nuevamente con Jevtana®

Síntomas gastrointestinales

En ocasiones, pueden ocurrir náuseas, vómitos y diarrea severa. En el estudio clínico aleatorizado ocurrió muerte relacionada con diarrea y desequilibrio electrolítico. Ante diarrea severa y desequilibrio electrolítico, se requieren medidas intensivas. Los pacientes deben ser tratados con rehidratación, medicamentos antidiarreicos o antieméticos, según sea necesario. Puede ser necesario retrasar el tratamiento o reducir la dosis si los pacientes experimentan diarrea Grado ≥ 3 . Si los pacientes presentan náuseas o vómitos, pueden ser tratados con los antieméticos comúnmente utilizados.

En pacientes tratados con cabazitaxel han sido reportados: hemorragia gastrointestinal (GI) y perforación, ileo, colitis, inclusive con resultado fatal. Se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes con mayor riesgo de desarrollar complicaciones gastrointestinales: aquellos con neutropenia, los ancianos, uso concomitante de AINEs, terapia antiplaquetaria o anticoagulantes, y pacientes con historia previa de radioterapia pélvica, trastorno gastrointestinal, tales como ulceración y sangrado gastrointestinal.

Síntomas tales como dolor y sensibilidad abdominal, fiebre, constipación persistente, diarrea, con o sin neutropenia, pueden ser claras manifestaciones de

toxicidad gastrointestinal seria, y deben ser evaluados y tratados rápidamente. Puede ser necesario retrasar o discontinuar el tratamiento con cabazitaxel.

Anemia

Se ha observado presencia de anemia en los pacientes que reciben cabazitaxel. La hemoglobina y el hematocrito se deben revisar antes del tratamiento con cabazitaxel y si los pacientes presentan signos o síntomas de anemia o pérdida de sangre. Se recomienda precaución en pacientes con valores de hemoglobina <10 g/dl y se deben tomar las medidas adecuadas según lo indicado clínicamente.

Insuficiencia renal

Se han reportado casos de trastornos renales en asociación con sepsis, deshidratación severa debido a diarrea, vómitos o uropatía obstructiva. Se han observado casos de falla renal incluyendo algunos con desenlace fatal. Deben adoptarse medidas apropiadas para identificar las causas de insuficiencia renal y tratarlas agresivamente. La función renal debe ser monitoreada.

Trastornos urinarios

Se ha reportado cistitis, debida al fenómeno de hipersensibilización a la radiación (Radiation recall phenomenon) retiro de la radiación en pacientes en tratamiento con cabazitaxel, que previamente recibieron radioterapia pélvica y un régimen conteniendo docetaxel. Deben adoptarse las medidas apropiadas. Puede ser necesario interrumpir o suspender el tratamiento con cabazitaxel.

Trastornos respiratorios

Han sido reportados: neumonía intersticial/neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial y síndrome de dificultad respiratoria aguda, y pueden estar asociados a un desenlace fatal.

Si se desarrollan nuevos síntomas pulmonares o empeoran, los pacientes deben ser estrechamente monitoreados, investigados tempranamente, y adecuadamente tratados. Se recomienda la interrupción de Cabazitaxel, hasta que esté disponible el diagnóstico. El uso precoz de medidas de soporte puede mejorar la situación. Se debe evaluar cuidadosamente el beneficio de reanudar el tratamiento con cabazitaxel.

Arritmias cardíacas

Se han reportado arritmias cardíacas de prevalencia torsades de pointes, con mayor frecuencia taquicardia y fibrilación auricular.

Pacientes de edad avanzada

Es más probable que los pacientes ≥ 65 años de edad experimenten ciertas reacciones adversas, incluyendo neutropenia y neutropenia febril.

Insuficiencia hepática

Cabazitaxel se metaboliza extensamente en el hígado. Jevtana® está contraindicado en pacientes con afección hepática severa (niveles plasmáticos de bilirrubina > 3 veces por encima del límite superior normal). Para pacientes con insuficiencia hepática leve (niveles plasmáticos de bilirrubina > 1 a $\leq$ 1,5 veces por encima del límite superior normal o AST > 1,5 veces por encima del límite superior normal) la dosis debe ser reducida.

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

- **Modificación de Dosificación**
- **Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias**
- **Información Para Prescribir e Inserto Armonizado que Incluye Información para el paciente CCDS V10_Jevtana_sav007/Dic.16**

Nueva Dosificación:

La dosis de Jevtana® debe reducirse si el paciente experimenta las siguientes reacciones adversas.

Nuevas Precauciones:

Supresión de la médula ósea

Puede producirse una supresión de la médula ósea, manifestada como neutropenia, anemia, trombocitopenia o pancitopenia

Neutropenia

Cinco pacientes experimentaron eventos adversos infecciosos fatales (sepsis o shock séptico). Todos tuvieron neutropenia grado 4 y uno tuvo neutropenia febril. La muerte de pacientes adicionales se atribuyó a neutropenia sin infección documentada.

Se puede administrar G-CSF para reducir el riesgo de complicaciones por neutropenia asociadas con el uso de Jevtana®. La profilaxis primaria con G-CSF debe considerarse en pacientes con características clínicas de alto riesgo (edad >65 años, pobre estado funcional, episodios previos de neutropenia febril, extensas zonas de radiación previa, estado nutricional pobre u otras comorbilidades serias) que predispongan a complicaciones mayores debidas a una neutropenia prolongada. El uso terapéutico de G-CSF y profilaxis secundaria deben contemplarse en todos los pacientes **considerados de alto riesgo de complicaciones por neutropenia.**

La neutropenia es el evento adverso más común de Jevtana®. El monitoreo semanal de recuento sanguíneo completo es esencial durante el ciclo 1 y antes de cada ciclo de tratamiento de allí en adelante para que la dosis pueda ajustarse, en caso de ser necesario.

No se debe usar Jevtana® en pacientes con recuento de neutrófilos $\leq 1500/\text{mm}^3$

Si un paciente experimenta neutropenia febril o neutropenia prolongada (más de una semana) a pesar de la medicación apropiada (por ejemplo G-CSF), la dosis de Jevtana® debe reducirse. Los pacientes pueden reiniciar el tratamiento con Jevtana® solamente cuando los recuentos de neutrófilos se recuperen a un nivel $>1500/\text{mm}^3$

Reacciones de hipersensibilidad

Todos los pacientes deben ser premedicados antes del inicio de la infusión/perfusión de Jevtana®. Los pacientes deben ser observados atentamente para detectar si presentan reacciones de hipersensibilidad, especialmente durante la primera y segunda infusión/perfusión. Las reacciones de hipersensibilidad pueden ocurrir unos pocos minutos después del inicio de la infusión/perfusión de Jevtana®, por lo tanto, deben estar disponibles instalaciones y equipos para el manejo de la hipotensión y el broncoespasmo. Pueden ocurrir reacciones severas de hipersensibilidad que incluyen erupciones cutáneas/eritema generalizado, hipotensión y broncoespasmo. Las reacciones severas de hipersensibilidad requieren la discontinuación inmediata de la infusión/perfusión de Jevtana® y terapia apropiada. Los pacientes con antecedentes de reacciones severas de hipersensibilidad no deben ser medicados nuevamente con Jevtana®

Síntomas gastrointestinales

En ocasiones, pueden ocurrir náuseas, vómitos y diarrea severa. En el estudio clínico aleatorizado ocurrió muerte relacionada con diarrea y desequilibrio electrolítico. Ante diarrea severa y desequilibrio electrolítico, se requieren medidas intensivas. Los pacientes deben ser tratados con rehidratación, medicamentos antidiarreicos o antieméticos, según sea necesario. Puede ser necesario retrasar el tratamiento o reducir la dosis si los pacientes experimentan diarrea Grado ≥ 3 . Si los pacientes presentan náuseas o vómitos, pueden ser tratados con los antieméticos comúnmente utilizados.

En pacientes tratados con cabazitaxel han sido reportados: hemorragia gastrointestinal (GI) y perforación, ileo, colitis, inclusive con resultado fatal.

Se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes con mayor riesgo de desarrollar complicaciones gastrointestinales: aquellos con neutropenia.

los ancianos, uso concomitante de AINEs, terapia antiplaquetaria o anticoagulantes, y pacientes con historia previa de radioterapia pélvica, trastorno gastrointestinal, tales como ulceración y sangrado gastrointestinal. Síntomas tales como dolor y sensibilidad abdominal, fiebre, constipación persistente, diarrea, con o sin neutropenia, pueden ser claras manifestaciones de toxicidad gastrointestinal seria, y deben ser evaluados y tratados rápidamente. Puede ser necesario retrasar o discontinuar el tratamiento con cabazitaxel.

Anemia

Se ha observado presencia de anemia en los pacientes que reciben cabazitaxel. La hemoglobina y el hematocrito se deben revisar antes del tratamiento con cabazitaxel y si los pacientes presentan signos o síntomas de anemia o pérdida de sangre. Se recomienda precaución en pacientes con valores de hemoglobina <10 g/dl y se deben tomar las medidas adecuadas según lo indicado clínicamente.

Insuficiencia renal

Se han reportado casos de trastornos renales en asociación con sepsis, deshidratación severa debido a diarrea, vómitos o uropatía obstructiva. Se han observado casos de falla renal incluyendo algunos con desenlace fatal. Deben adoptarse medidas apropiadas para identificar las causas de insuficiencia renal y tratarlas agresivamente. La función renal debe ser monitoreada.

Trastornos urinarios

Se ha reportado cistitis, debida al fenómeno de hipersensibilización a la radiación (Radiation recall phenomenon) retiro de la radiación en pacientes en tratamiento con cabazitaxel, que previamente recibieron radioterapia pélvica y un régimen conteniendo docetaxel. Deben adoptarse las medidas apropiadas. Puede ser necesario interrumpir o suspender el tratamiento con cabazitaxel.

Trastornos respiratorios

Han sido reportados: neumonía intersticial/neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial y síndrome de dificultad respiratoria aguda, y pueden estar asociados a un desenlace fatal.

Si se desarrollan nuevos síntomas pulmonares o empeoran, los pacientes deben ser estrechamente monitoreados, investigados tempranamente, y adecuadamente tratados. Se recomienda la interrupción de Cabazitaxel, hasta que esté disponible el diagnóstico. El uso precoz de medidas de

soporte puede mejorar la situación. Se debe evaluar cuidadosamente el beneficio de reanudar el tratamiento con cabazitaxel.

Arritmias cardíacas

Se han reportado arritmias cardíacas de prevalencia torsades de póntes, con mayor frecuencia taquicardia y fibrilación auricular.

Pacientes de edad avanzada

Es más probable que los pacientes ≥ 65 años de edad experimenten ciertas reacciones adversas, incluyendo neutropenia y neutropenia febril

Insuficiencia hepática

Cabazitaxel se metaboliza extensamente en el hígado. Jevtana® está contraindicado en pacientes con afección hepática severa (niveles plasmáticos de bilirrubina > 3 veces por encima del límite superior normal). Para pacientes con insuficiencia hepática leve (niveles plasmáticos de bilirrubina > 1 a $\leq 1,5$ veces por encima del límite superior normal o AST $> 1,5$ veces por encima del límite superior normal) la dosis debe ser reducida.

3.1.14 MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

A) SINTESIS QUÍMICA

3.1.14.1. LOSARBAY® H COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 20027838
Radicado : 2016109299/ 2017074408
Fecha : 26/05/2017
Interesado : Bayer S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 50mg de Losartan Potasico + 12.5mg de Hidroclorotiazida.

Forma Farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Para el tratamiento de la hipertension arterial en los pacientes en que sea apropiado el tratamiento combinado

Contraindicaciones: Hipersensibilidad, pacientes con anuria, pacientes hipersensibles a otros medicamentos sulfonamidicos, embarazo, lactancia, menores de 18 años. Pacientes con daño hepático o renal.

No coadministre aliskiren con losarbay® h en pacientes con diabetes y con insuficiencia renal moderada a severa (tasa de filtración glomerular = 60 ml/min)

El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017002738 emitido con base en el concepto del Acta No. 26 de 2016 numeral 3.4.10., con el fin de continuar con la aprobación los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Inserto versión ORDI ver. 4 del 16-Abril-2015. Revisado: 05/2017
- Información para prescribir versión ORDI ver. 4 del 16-Abril-2015. Revisado: 05/2017

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Losarbay® H está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto. Pacientes con anuria, pacientes hipersensibles a otros medicamentos sulfonamidicos, embarazo, lactancia, menores de 18 años.

Pacientes con daño hepático o renal. La combinación de Aliskireno con IECA o ARA II en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave o diabetes esta contraindicada.

Advertencias:

Toxicidad Fetal

Embarazo categoría D

El uso de fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestre del embarazo reduce la función renal y aumenta la morbilidad y mortalidad fetal y neonatal. El oligohidramnios resultante puede estar asociado a hipoplasia del pulmón fetal y a deformaciones esqueléticas fetales. Los posibles efectos adversos neonatales incluyen hipoplasia del cráneo, anuria, hipotensión, insuficiencia renal, y muerte. Cuando se detecta el embarazo, discontinúe Losarbay® H tan pronto como sea posible. Estos desenlaces adversos se encuentran usualmente asociados al uso de estos fármacos en el segundo y tercer trimestre del embarazo. La mayoría de los estudios epidemiológicos que han examinado anomalías fetales después de la exposición al uso de antihipertensivos en el primer trimestre no han distinguido los fármacos que afectan al sistema renina-angiotensina de otros agentes antihipertensivos.

El manejo apropiado de la hipertensión materna durante el embarazo es importante para optimizar los desenlaces tanto para la madre como para el feto. En el caso inusual de que no haya alternativas apropiadas a la terapia con fármacos que afectan el sistema renina-angiotensina para una paciente en particular, informe a la madre del riesgo potencial para el feto. Lleve a cabo exámenes seriados por ultrasonido con el fin de evaluar el ambiente intra-amniótico.

Si se observa oligohidramnios, suspenda el tratamiento con Losarbay® H a menos que se considere de importancia vital para la madre. Puede ser apropiado hacer una evaluación fetal, con base en las semanas de embarazo. Las pacientes y los médicos deben saber, sin embargo, que el oligohidramnios puede no aparecer hasta que el feto tenga lesiones irreversibles.

Vigile cercanamente a los infantes con historial de exposición In útero a Losarbay® H en busca de hipotensión, oliguria, e hiperkalemia

No se observaron datos de teratogenia en ratas ni conejos tratados con una dosis máxima de losartán potásico de 10 mg/kg/día en combinación con 2.5 mg/kg/día de hidroclorotiazida. A estas dosis, las exposiciones respectivas (AUC) a el losartán, su metabolito activo y la hidroclorotiazida en los conejos fueron aproximadamente 5, 1.5 y 1.0 veces más altas que las alcanzadas en humanos con 100 mg de losartán combinados con 25 mg de hidroclorotiazida. Los valores del AUC para el losartán, su metabolito activo y la hidroclorotiazida, extrapolados a partir de los datos obtenidos con la administración de losartán a ratas en dosis de 50 mg/kg/día en combinación con 12.5 mg/kg/día de hidroclorotiazida, fueron aproximadamente 6, 2 y 2 veces más altos que los alcanzados en humanos con 100 mg de losartán combinados con 25 mg de hidroclorotiazida. Se observó toxicidad fetal en ratas, con un ligero aumento de las costillas supernumerarias, cuando las hembras recibieron tratamiento antes de la gestación y durante la misma con 10 mg/kg/día de losartán combinado con 2.5 mg/kg/día de hidroclorotiazida. Tal como se observó también en los estudios con losartán solo, se produjeron efectos adversos fetales y neonatales, incluidos reducción del peso corporal, toxicidad renal y muerte, cuando se trató a las ratas preñadas durante las etapas finales de la gestación y/o la lactancia con 50 mg/kg/día de losartán combinados con 12.5 mg/kg/día de hidroclorotiazida. Las AUC respectivas para el losartán, su metabolito activo y la hidroclorotiazida a estas dosis en las ratas fueron aproximadamente 35, 10 y 10 veces más altas que las alcanzadas en humanos con la administración de 100 mg de losartán combinados con 25 mg de hidroclorotiazida. No se observaron datos indicativos de daño fetal cuando se administró hidroclorotiazida sin losartán a ratones y ratas gestantes durante sus periodos respectivos de mayor organogénesis a dosis de hasta 3,000 y 1,000 mg/kg/día, respectivamente.

Las tiazidas atraviesan la barrera placentaria y aparecen en la sangre del cordón. Existe riesgo de ictericia fetal o neonatal, trombocitopenia y posiblemente otras reacciones adversas observadas en adultos.

No utilizar terapia combinada con medicamentos que actúan sobre el SRA (IECA, ARA II o Aliskireno), excepto en aquellos casos que se considere imprescindible. En estos casos, el tratamiento debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de este tipo de pacientes, vigilando estrechamente la función renal, el balance hidroelectrolítico y la tensión arterial.

Hipotensión – Pacientes con marcada reducción de volumen

En los pacientes con una marcada reducción del volumen intravascular (p. ej., aquellos tratados con diuréticos), puede producirse hipotensión sintomática tras el inicio de la terapia con Losarbay® H. Esta situación debe corregirse antes de la administración de Losarbay® H.

Deterioro de la función hepática

Losartán potásico - hidroclorotiazida

Losarbay® H no se recomienda en pacientes con deterioro de la función hepática que precisen un ajuste progresivo de la dosis de losartán. La dosis de inicio más baja de losartán recomendada para los pacientes con deterioro de la función hepática no puede administrarse cuando se usa Losarbay® H

Hidroclorotiazida

Las tiazidas deben usarse con precaución en los pacientes con deterioro de la función hepática o hepatopatía progresiva, dado que alteraciones muy pequeñas del equilibrio hidroelectrolítico pueden precipitar un coma hepático.

Reacciones de hipersensibilidad

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad a la hidroclorotiazida en pacientes con o sin antecedentes de alergia o asma bronquial, pero son más probables en los pacientes con dichos antecedentes.

Lupus eritematoso sistémico

Se ha comunicado que los diuréticos tiazídicos pueden causar una exacerbación o activación de un lupus eritematoso sistémico.

Interacciones con el litio

Como norma general, el litio no debe administrarse con tiazidas. Vigile los niveles séricos de litio en pacientes que reciben litio e hidroclorotiazida.

Miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado

La hidroclorotiazida, una sulfonamida, puede ocasionar una reacción idiosincrática, que resulta en miopía aguda transitoria y glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen un inicio agudo de disminución de la agudeza visual o dolor ocular y típicamente se presentan dentro de horas a semanas del inicio del fármaco. El glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede llevar a una pérdida permanente de la visión. El tratamiento primario es la discontinuación de la hidroclorotiazida tan rápidamente como sea posible. Debe considerarse la necesidad de un pronto tratamiento médico o quirúrgico si la presión intraocular permanece sin control. Los factores de riesgo para desarrollar glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir un historial de alergia a las sulfonamidas o a penicilinas.

Precauciones:

Hipersensibilidad: Angioedema.

Losartán potásico - hidroclorotiazida

En los ensayos clínicos a doble ciego con varias dosis de losartán potásico e hidroclorotiazida, la incidencia de pacientes hipertensos que presentaron hipopotasemia (potasio sérico <3.5 mEq/L) fue del 6.7% frente al 3.5% para el placebo; la incidencia de hiperpotasemia (potasio sérico >5.7 mEq/L) fue del 0.4%. Ningún paciente interrumpió el tratamiento a causa de un aumento o un descenso en el potasio sérico. El descenso medio del potasio sérico en los pacientes tratados con varias dosis de losartán e hidroclorotiazida fue de 0.123 mEq/L. En los pacientes tratados con varias dosis de losartán e hidroclorotiazida, también se observó una reducción relacionada con la dosis de la respuesta hipopotasémica a la hidroclorotiazida a medida que se aumentaba la dosis de losartán, así como una reducción relacionada con la dosis del ácido úrico sérico con dosis crecientes de losartán.

Hidroclorotiazida

Deben realizarse determinaciones periódicas de los electrolitos séricos en intervalos adecuados para detectar posibles desequilibrios electrolíticos.

Todos los pacientes tratados con tiazidas se deben examinar en busca de signos clínicos de desequilibrio hídrico o electrolítico: hiponatremia, alcalosis hipoclorémica e hipopotasemia. Las determinaciones de electrolitos en suero y en orina son especialmente importantes si el paciente vomita excesivamente o está recibiendo líquidos por vía parenteral. Los signos y síntomas de alerta de desequilibrio hidroelectrolítico, independientemente de su causa, son sequedad de boca, sed, debilidad, letargo, somnolencia, inquietud, confusión, crisis epilépticas.

dolores o calambres musculares, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y alteraciones gastrointestinales como náuseas y vómitos.

Puede producirse hipopotasemia, especialmente cuando existe una diuresis enérgica, en los casos de cirrosis grave o tras una terapia prolongada.

La interferencia con una adecuada ingesta oral de electrolitos también contribuye a la hipopotasemia. La hipopotasemia puede causar arritmias cardíacas y también sensibilizar al corazón o exagerar su respuesta a los efectos tóxicos de la digital (p. ej., aumento de la irritabilidad ventricular).

Aunque todos los déficits de cloro son generalmente de grado leve y no suelen requerir tratamiento específico excepto en circunstancias extraordinarias (como, p. ej., enfermedad hepática o renal), puede ser necesario reponer dicho electrolito para tratar una alcalosis metabólica.

En clima calido, puede producirse hiponatremia dilucional en los pacientes con edema; el tratamiento pertinente es la restricción de líquidos y no la administración de sal, excepto en los raros casos en los que la hiponatremia sea potencialmente mortal. Si existe una reducción real marcada de sal, el tratamiento de elección es el reemplazo de la misma tal como resulte necesario.

Puede producirse hiperuricemia o precipitarse una gota franca en algunos pacientes tratados con tiazidas. Dado que el losartán reduce el ácido úrico, su combinación con hidroclorotiazida atenúa la hiperuricemia inducida por dicho diurético.

En los pacientes diabéticos, puede ser necesario ajustar la dosis de insulina o de antidiabéticos orales. Los diuréticos tiazídicos pueden causar hiperglucemia, por lo que una diabetes mellitus latente puede hacerse franca durante un tratamiento con estos fármacos.

Los efectos antihipertensivos del medicamento pueden potenciarse en los pacientes sometidos a una simpatectomía.

En caso de constatar un deterioro progresivo de la función renal, es necesario considerar la interrupción o la suspensión de la terapia con diuréticos.

Las tiazidas han mostrado aumentar la excreción urinaria de magnesio, lo que puede dar lugar a una hipomagnesemia.

Las tiazidas pueden reducir la excreción urinaria de calcio. Asimismo, pueden causar una elevación ligera e intermitente del calcio sérico en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo del calcio. Una marcada hipercalcemia

puede ser un dato indicativo de un hiperparatiroidismo oculto. Las tiazidas deben interrumpirse antes de la realización de pruebas de función paratiroidea.

La terapia con diuréticos tiazídicos puede asociarse con un aumento de las concentraciones de colesterol y triglicéridos.

Deterioro de la función renal

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se han comunicado cambios en la función renal en personas susceptibles tratadas con losartán; en algunos pacientes, estos cambios en la función renal fueron reversibles al interrumpir la terapia.

En los pacientes cuya función renal pueda depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (p. ej., pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave), el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina se ha asociado a oliguria y/o azotemia progresiva y (raramente) con insuficiencia renal aguda y/o muerte. Se han comunicado problemas similares con el losartán.

En los estudios con IECA en pacientes con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal, se han comunicado aumentos de la creatinina sérica o del nitrógeno ureico sanguíneo (NUS). Se han comunicado efectos similares con el losartán; en algunos pacientes, estos efectos fueron reversibles al interrumpir la terapia.

Las tiazidas deben usarse con precaución en los pacientes con nefropatías graves. En los pacientes con enfermedad renal, las tiazidas pueden precipitar una azotemia.

En los pacientes con deterioro de la función renal pueden aparecer efectos por acumulación del fármaco.

No se recomienda el uso de la terapia combinada de IECA con ARA II, en particular en pacientes con nefropatía diabética.

Información para los pacientes

Embarazo: Debe informarse a las pacientes en edad reproductiva sobre las consecuencias de la exposición a Losarbay® H durante el embarazo. Discuta opciones de tratamiento con mujeres que planean quedar embarazadas. Se debe indicar a estas pacientes que, en caso de embarazo, lo comuniquen a sus médicos lo antes posible.

Hipotensión sintomática: Debe advertirse a los pacientes tratados con Losarbay® H que pueden sufrir sensación de desvanecimiento, especialmente durante los primeros días de terapia, que deben comunicar al médico que les ha prescrito el tratamiento. Debe indicarse a los pacientes que, en caso de síncope, es necesario interrumpir el tratamiento con Losarbay® H hasta consultar al médico.

Debe advertirse a todos los pacientes que la ingesta inadecuada de líquidos, la sudoración excesiva, la diarrea o los vómitos pueden llevar a un descenso excesivo de la presión arterial, con las mismas consecuencias de sensación de desvanecimiento y posible síncope.

Suplementos de potasio: Debe indicarse a los pacientes tratados con Losarbay® H que no usen suplementos de potasio ni sustitutos de la sal que contenga potasio sin consultar con el médico que les ha prescrito el tratamiento.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido en el Acta No. 26 de 2016, numeral 3.4.10., la Sala Especializada de Medicamentos recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Inserto versión ORDI ver. 4 del 16-Abril-2015. Revisado: 05/2017
- Información para prescribir versión ORDI ver. 4 del 16-Abril-2015. Revisado: 05/2017

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Losarbay® H está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto. Pacientes con anuria, pacientes hipersensibles a otros medicamentos sulfonamidicos, embarazo, lactancia, menores de 18 años.

Pacientes con daño hepático o renal. La combinación de Aliskireno con IECA o ARA II en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave o diabetes esta contraindicada.

Advertencias:

Toxicidad Fetal

Embarazo categoría D

El uso de fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestre del embarazo reduce la función renal y aumenta la morbilidad y mortalidad fetal y neonatal. El oligohidramnios resultante puede estar asociado a hipoplasia del pulmón fetal y a deformaciones esqueléticas fetales. Los posibles efectos adversos neonatales incluyen hipoplasia del cráneo, anuria, hipotensión, insuficiencia renal, y muerte. Cuando se detecta el embarazo, discontinue Losarbay® H.

tan pronto como sea posible. Estos desenlaces adversos se encuentran usualmente asociados al uso de estos fármacos en el segundo y tercer trimestre del embarazo. La mayoría de los estudios epidemiológicos que han examinado anomalías fetales después de la exposición al uso de antihipertensivos en el primer trimestre no han distinguido los fármacos que afectan al sistema renina-angiotensina de otros agentes antihipertensivos. El manejo apropiado de la hipertensión materna durante el embarazo es importante para optimizar los desenlaces tanto para la madre como para el feto.

En el caso inusual de que no haya alternativas apropiadas a la terapia con fármacos que afectan el sistema renina-angiotensina para una paciente en particular, informe a la madre del riesgo potencial para el feto. Lleve a cabo exámenes seriados por ultrasonido con el fin de evaluar el ambiente intra-amniótico.

Si se observa oligohidramnios, suspenda el tratamiento con Losarbay® H a menos que se considere de importancia vital para la madre. Puede ser apropiado hacer una evaluación fetal, con base en las semanas de embarazo. Las pacientes y los médicos deben saber, sin embargo, que el oligohidramnios puede no aparecer hasta que el feto tenga lesiones irreversibles.

Vigile cercanamente a los infantes con historial de exposición In útero a Losarbay® H en busca de hipotensión, oliguria, e hiperkalemia

No se observaron datos de teratogenia en ratas ni conejos tratados con una dosis máxima de losartán potásico de 10 mg/kg/día en combinación con 2.5 mg/kg/día de hidroclorotiazida. A estas dosis, las exposiciones respectivas (AUC) a el losartán, su metabolito activo y la hidroclorotiazida en los conejos fueron aproximadamente 5, 1.5 y 1.0 veces más altas que las alcanzadas en humanos con 100 mg de losartán combinados con 25 mg de hidroclorotiazida. Los valores del AUC para el losartán, su metabolito activo y la hidroclorotiazida, extrapolados a partir de los datos obtenidos con la administración de losartán a ratas en dosis de 50 mg/kg/día en combinación con 12.5 mg/kg/día de hidroclorotiazida, fueron aproximadamente 6, 2 y 2 veces más altos que los alcanzados en humanos con 100 mg de losartán combinados con 25 mg de hidroclorotiazida. Se observó toxicidad fetal en ratas, con un ligero aumento de las costillas supernumerarias, cuando las hembras recibieron tratamiento antes de la gestación y durante la misma con 10 mg/kg/día de losartán combinado con 2.5 mg/kg/día de hidroclorotiazida. Tal como se observó también en los estudios con losartán solo, se produjeron efectos adversos fetales y neonatales, incluidos reducción del peso corporal, toxicidad renal y muerte, cuando se trató a las ratas preñadas durante las etapas finales de la gestación y/o la lactancia con 50 mg/kg/día.

de losartán combinados con 12.5 mg/kg/día de hidroclorotiazida. Las AUC respectivas para el losartán, su metabolito activo y la hidroclorotiazida a estas dosis en las ratas fueron aproximadamente 35, 10 y 10 veces más altas que las alcanzadas en humanos con la administración de 100 mg de losartán combinados con 25 mg de hidroclorotiazida. No se observaron datos indicativos de daño fetal cuando se administró hidroclorotiazida sin losartán a ratones y ratas gestantes durante sus periodos respectivos de mayor organogénesis a dosis de hasta 3,000 y 1,000 mg/kg/día, respectivamente.

Las tiazidas atraviesan la barrera placentaria y aparecen en la sangre del cordón.

Existe riesgo de ictericia fetal o neonatal, trombocitopenia y posiblemente otras reacciones adversas observadas en adultos.

No utilizar terapia combinada con medicamentos que actúan sobre el SRA (IECA, ARA II o Aliskireno), excepto en aquellos casos que se considere imprescindible.

En estos casos, el tratamiento debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de este tipo de pacientes, vigilando estrechamente la función renal, el balance hidroelectrolítico y la tensión arterial.

Hipotensión – Pacientes con marcada reducción de volumen

En los pacientes con una marcada reducción del volumen intravascular (p. ej., aquellos tratados con diuréticos), puede producirse hipotensión sintomática tras el inicio de la terapia con Losarbay® H. Esta situación debe corregirse antes de la administración de Losarbay® H.

Deterioro de la función hepática

Losartán potásico - hidroclorotiazida

Losarbay® H no se recomienda en pacientes con deterioro de la función hepática que precisen un ajuste progresivo de la dosis de losartán. La dosis de inicio más baja de losartán recomendada para los pacientes con deterioro de la función hepática no puede administrarse cuando se usa Losarbay® H

Hidroclorotiazida

Las tiazidas deben usarse con precaución en los pacientes con deterioro de la función hepática o hepatopatía progresiva, dado que alteraciones muy pequeñas del equilibrio hidroelectrolítico pueden precipitar un coma hepático.

Reacciones de hipersensibilidad

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad a la hidroclorotiazida en pacientes con o sin antecedentes de alergia o asma bronquial, pero son más probables en los pacientes con dichos antecedentes.

Lupus eritematoso sistémico

Se ha comunicado que los diuréticos tiazídicos pueden causar una exacerbación o activación de un lupus eritematoso sistémico.

Interacciones con el litio

Como norma general, el litio no debe administrarse con tiazidas. Vigile los niveles séricos de litio en pacientes que reciben litio e hidroclorotiazida.

Miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado

La hidroclorotiazida, una sulfonamida, puede ocasionar una reacción idiosincrática, que resulta en miopía aguda transitoria y glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen un inicio agudo de disminución de la agudeza visual o dolor ocular y típicamente se presentan dentro de horas a semanas del inicio del fármaco. El glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede llevar a una pérdida permanente de la visión. El tratamiento primario es la discontinuación de la hidroclorotiazida tan rápidamente como sea posible. Debe considerarse la necesidad de un pronto tratamiento médico o quirúrgico si la presión intraocular permanece sin control. Los factores de riesgo para desarrollar glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir un historial de alergia a las sulfonamidas o a penicilinas.

Precauciones:

Hipersensibilidad: Angioedema.

Losartán potásico - hidroclorotiazida

En los ensayos clínicos a doble ciego con varias dosis de losartán potásico e hidroclorotiazida, la incidencia de pacientes hipertensos que presentaron hipopotasemia (potasio sérico <3.5 mEq/L) fue del 6.7% frente al 3.5% para el placebo; la incidencia de hiperpotasemia (potasio sérico >5.7 mEq/L) fue del 0.4%. Ningún paciente interrumpió el tratamiento a causa de un aumento o un descenso en el potasio sérico. El descenso medio del potasio sérico en los pacientes tratados con varias dosis de losartán e hidroclorotiazida fue de **0.123 mEq/L**. En los pacientes tratados con varias dosis de losartán e hidroclorotiazida, también se observó una reducción relacionada con la

dosis de la respuesta hipopotasémica a la hidroclorotiazida a medida que se aumentaba la dosis de losartán, así como una reducción relacionada con la dosis del ácido úrico sérico con dosis crecientes de losartán.

Hidroclorotiazida

Deben realizarse determinaciones periódicas de los electrolitos séricos en intervalos adecuados para detectar posibles desequilibrios electrolíticos.

Todos los pacientes tratados con tiazidas se deben examinar en busca de signos clínicos de desequilibrio hídrico o electrolítico: hiponatremia, alcalosis hipoclorémica e hipopotasemia. Las determinaciones de electrolitos en suero y en orina son especialmente importantes si el paciente vomita excesivamente o está recibiendo líquidos por vía parenteral. Los signos y síntomas de alerta de desequilibrio hidroelectrolítico, independientemente de su causa, son sequedad de boca, sed, debilidad, letargo, somnolencia, inquietud, confusión, crisis epilépticas, dolores o calambres musculares, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y alteraciones gastrointestinales como náuseas y vómitos.

Puede producirse hipopotasemia, especialmente cuando existe una diuresis energética, en los casos de cirrosis grave o tras una terapia prolongada.

La interferencia con una adecuada ingesta oral de electrolitos también contribuye a la hipopotasemia. La hipopotasemia puede causar arritmias cardíacas y también sensibilizar al corazón o exagerar su respuesta a los efectos tóxicos de la digital (p. ej., aumento de la irritabilidad ventricular).

Aunque todos los déficits de cloro son generalmente de grado leve y no suelen requerir tratamiento específico excepto en circunstancias extraordinarias (como, p. ej., enfermedad hepática o renal), puede ser necesario reponer dicho electrolito para tratar una alcalosis metabólica.

En clima calido, puede producirse hiponatremia dilucional en los pacientes con edema; el tratamiento pertinente es la restricción de líquidos y no la administración de sal, excepto en los raros casos en los que la hiponatremia sea potencialmente mortal. Si existe una reducción real marcada de sal, el tratamiento de elección es el reemplazo de la misma tal como resulte necesario.

Puede producirse hiperuricemia o precipitarse una gota franca en algunos pacientes tratados con tiazidas. Dado que el losartán reduce el ácido úrico, su combinación con hidroclorotiazida atenúa la hiperuricemia inducida por dicho diurético.

En los pacientes diabéticos, puede ser necesario ajustar la dosis de insulina o de antidiabéticos orales. Los diuréticos tiazídicos pueden causar hiperglucemia, por lo que una diabetes mellitus latente puede hacerse franca durante un tratamiento con estos fármacos.

Los efectos antihipertensivos del medicamento pueden potenciarse en los pacientes sometidos a una simpatectomía.

En caso de constatarse un deterioro progresivo de la función renal, es necesario considerar la interrupción o la suspensión de la terapia con diuréticos.

Las tiazidas han mostrado aumentar la excreción urinaria de magnesio, lo que puede dar lugar a una hipomagnesemia.

Las tiazidas pueden reducir la excreción urinaria de calcio. Asimismo, pueden causar una elevación ligera e intermitente del calcio sérico en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo del calcio. Una marcada hipercalcemia puede ser un dato indicativo de un hiperparatiroidismo oculto. Las tiazidas deben interrumpirse antes de la realización de pruebas de función paratiroidea.

La terapia con diuréticos tiazídicos puede asociarse con un aumento de las concentraciones de colesterol y triglicéridos.

Deterioro de la función renal

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se han comunicado cambios en la función renal en personas susceptibles tratadas con losartán; en algunos pacientes, estos cambios en la función renal fueron reversibles al interrumpir la terapia.

En los pacientes cuya función renal pueda depender de la actividad del sistema reninaangiotensina- aldosterona (p. ej., pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave), el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina se ha asociado a oliguria y/o azotemia progresiva y (raramente) con insuficiencia renal aguda y/o muerte. Se han comunicado problemas similares con el losartán.

En los estudios con IECA en pacientes con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal, se han comunicado aumentos de la creatinina sérica o del nitrógeno ureico sanguíneo (NUS). Se han comunicado efectos similares con el losartán; en algunos pacientes, estos efectos fueron reversibles al interrumpir la terapia.

Las tiazidas deben usarse con precaución en los pacientes con nefropatías graves. En los pacientes con enfermedad renal, las tiazidas pueden precipitar una azotemia.

En los pacientes con deterioro de la función renal pueden aparecer efectos por acumulación del fármaco.

No se recomienda el uso de la terapia combinada de IECA con ARA II, en particular en pacientes con nefropatía diabética.

Información para los pacientes

Embarazo: Debe informarse a las pacientes en edad reproductiva sobre las consecuencias de la exposición a Losarbay® H durante el embarazo. Discuta opciones de tratamiento con mujeres que planean quedar embarazadas. Se debe indicar a estas pacientes que, en caso de embarazo, lo comuniquen a sus médicos lo antes posible.

Hipotensión sintomática: Debe advertirse a los pacientes tratados con Losarbay® H que pueden sufrir sensación de desvanecimiento, especialmente durante los primeros días de terapia, que deben comunicar al médico que les ha prescrito el tratamiento. Debe indicarse a los pacientes que, en caso de síncope, es necesario interrumpir el tratamiento con Losarbay® H hasta consultar al médico.

Debe advertirse a todos los pacientes que la ingesta inadecuada de líquidos, la sudoración excesiva, la diarrea o los vómitos pueden llevar a un descenso excesivo de la presión arterial, con las mismas consecuencias de sensación de desvanecimiento y posible síncope.

Suplementos de potasio: Debe indicarse a los pacientes tratados con Losarbay® H que no usen suplementos de potasio ni sustitutos de la sal que contenga potasio sin consultar con el médico que les ha prescrito el tratamiento.

3.1.14.2. COZAAR® 50 mg TABLETAS COZAAR® 100 mg TABLETAS

Expediente : 59606 / 59605
Radicado : 2016154723 / 2016154728/2017076077
Fecha : 31/05/2017
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S

Composición:

Cada tableta contiene 50mg de Losartán potásico

Cada tableta contiene 100mg de Losartán potásico

Forma Farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Indicación de cozaar en el tratamiento de falla cardíaca, cuando el tratamiento con inhibidores de la ECA ya no se considera apropiado.

Antihipertensor. Protección renal en pacientes con diabetes tipo II con proteinuria". La indicación de cozaar en el tratamiento de falla cardíaca, cuando el tratamiento con inhibidores de la ECA ya no se considera apropiado. No se recomienda intercambiar a cozaar los pacientes con falla cardíaca que están estables en el tratamiento con inhibidores de la ECA.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Embarazo y lactancia. No indicado en niños menores de 15 años. Cozaar® no debe ser administrado con aliskiren en pacientes con diabetes".

El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017002871 del 01 de marzo de 2017 generado a partir del concepto en el Acta No. 02 de 2017 numeral 3.4.21., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Información para prescribir versión 092013

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido en el Acta No. 02 de 2017, numeral 3.4.21., la Sala Especializada de Medicamentos recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Información para prescribir versión 092013 allegado mediante**

Nuevas contraindicaciones y advertencias:

Cozaar® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto.

No indicado en niños menores de 15 años. Embarazo y lactancia.

Cozaar® no debe ser administrado con aliskiren en pacientes con diabetes o con insuficiencia renal (TFG<60 mL/min) (Ver Sección Interacciones con otros medicamentos)

Se recomienda no utilizar terapia combinada con medicamentos que actúan sobre el SRA (IECA, ARA II o Aliskireno), excepto en aquellos casos que se considere imprescindible. En estos casos, el tratamiento debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de este tipo de pacientes, vigilando estrechamente la función renal, el balance hidroelectrolítico y la tensión arterial.

Nuevas precauciones:

Toxicidad fetal

El uso de medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestre de embarazo, reduce la función renal fetal e incrementa la morbilidad y muerte fetal y neonatal. Oligohidramnios resultantes pueden ser asociados con hipoplasia pulmonar fetal y deformaciones esqueléticas. Los eventos adversos neonatales potenciales incluyen hipoplasia craneal, anuria, hipotensión, falla renal y muerte. Si la paciente queda en estado de embarazo, se debe suspender la administración de Cozaar® lo más pronto posible.

Hipersensibilidad: Angioedema.

Hipotensión y Desequilibrio Hidroelectrolítico

Los pacientes que tienen disminuido el volumen intravascular (p.ej., los tratados con dosis altas de diuréticos) pueden presentar síntomas de hipotensión. Se deben corregir esos trastornos antes de administrar Cozaar® o se debe utilizar una dosificación inicial menor.

Comúnmente se observan desequilibrios de los electrolitos en pacientes con alteración renal, con o sin diabetes, y deben ser manejados. En un estudio clínico realizado en pacientes con diabetes tipo 2 con proteinuria, la incidencia de hipercalemia fue mayor en el grupo tratado con COZAAR® en comparación con el grupo tomando placebo; sin embargo, pocos pacientes discontinuaron la terapia debido a la hipercalemia.

Deterioro de la Función Hepática

Basándose en los datos farmacocinéticos que demuestran un aumento significativo de las concentraciones plasmáticas de losartán en los pacientes cirróticos, se debe considerar el empleo de una dosificación menor en los pacientes con antecedentes de deterioro hepático.

Deterioro de la Función Renal

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina en individuos susceptibles, se han reportado cambios en la función renal, incluyendo insuficiencia renal; estos cambios pueden ser reversibles al suspender el tratamiento.

Otros medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina pueden aumentar la urea sanguínea y la creatinina sérica en pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o de la arteria de un riñón único. Se han reportado efectos similares con Cozaar®, los cuales pueden ser reversibles al suspender el tratamiento.

No se recomienda el uso de la terapia combinada de IECA con ARA II, en particular en pacientes con nefropatía diabética.

Embarazo, Uso Pediátrico:

Embarazo

Los medicamentos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina pueden causar daños o incluso la muerte al feto. Si la paciente queda en estado de embarazo, se debe suspender la administración de Cozaar® lo más pronto posible.

Aunque no hay experiencia con el uso de Cozaar® en mujeres embarazadas, los estudios con losartán en animales han demostrado lesiones y muertes fetales y neonatales que, al parecer, son mediadas farmacológicamente por los efectos sobre el sistema renina-angiotensina. En el feto humano la perfusión renal, que depende del desarrollo del sistema renina-angiotensina, se inicia en el segundo trimestre, por lo que el riesgo para el feto aumenta si Cozaar® se administra durante el segundo o tercer trimestres del embarazo.

El uso de medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestre de embarazo, reduce la función renal fetal e incrementa la morbilidad y muerte fetal y neonatal. Oligohidramnios resultantes pueden ser asociados con hipoplasia pulmonar fetal y deformaciones esqueléticas. Los eventos adversos neonatales potenciales incluyen hipoplasia craneal, anuria, hipotensión, falla renal y muerte. Si la paciente queda en estado de embarazo, se debe suspender la administración de Cozaar® lo más pronto posible.

Estos resultados adversos están asociados usualmente con el uso de estos medicamentos en el segundo y tercer trimestre de embarazo. La mayoría de estudios epidemiológicos que examinan anomalías fetales después de la exposición al uso antihipertensivo en el primer trimestre del embarazo no han diferenciado medicamentos que afecten el sistema renina-angiotensina de otros agentes antihipertensivos. El manejo adecuado de la hipertensión

materna durante el embarazo es importante para optimizar los resultados tanto para la madre como para el feto.

En el caso inusual de que no exista una alternativa adecuada a la terapia con medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina para un paciente en particular, informar a la madre del riesgo potencial para el feto. Realizar exámenes de ultrasonido seriales para evaluar el entorno intra-amniótico. Si se observa oligohidramnios, descontinúe Cozaar, salvo que se considere vital para la madre. Pruebas fetales pueden ser apropiadas, según la semana de embarazo. Sin embargo, tanto pacientes como médicos deben ser conscientes, de que los oligohidramnios pueden no aparecer hasta después de que el feto ha sufrido daños irreversibles. Observar de cerca los niños con antecedentes de exposición intrauterina a Cozaar® para hipotensión, oliguria e hipercalcemia.

Uso pediátrico:

Neonatos con historial de exposición intrauterina a Cozaar®:

Si oliguria o hipotensión se producen, dirigir la atención hacia el soporte de presión arterial y perfusión renal. Transfusiones de intercambio o diálisis pueden ser necesarias como un medio de revertir la hipotensión y / o como sustitución de los trastornos de la función renal.

3.1.14.3. COUMADIN 5 mg TABLETAS COUMADIN 2.5 mg TABLETAS

Expediente : 41629/45384
Radicado : 2016175811/2016175812/2017072627
Fecha : 24/05/2017
Interesado : Merck S.A.

Composición:

Cada Tableta contiene 5mg de warfarina Sódica Cristalina

Cada Tableta contiene 2.5mg de warfarina Sódica Cristalina

Forma Farmacéutica: Tabletas

Indicaciones:

Coumadin está indicado como un anticoagulante para:

1. La profilaxis y el tratamiento de la trombosis venosa y su extensión, la embolia pulmonar (EP)

2. La profilaxis y el tratamiento de las complicaciones tromboembólicas asociadas con la fibrilación auricular (fa) y/o el reemplazo de válvulas cardíacas.

Contraindicaciones:

- Embarazo: Coumadin está contraindicado en mujeres que están embarazadas, excepto en embarazadas que tienen válvulas cardíacas mecánicas y alto riesgo de tromboembolia. Coumadin puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. la exposición a Coumadin durante el embarazo causa un patrón reconocido de malformaciones congénitas graves (embriopatía y fetotoxicidad por la warfarina), hemorragia fetal fatal y mayor riesgo de aborto espontáneo y mortalidad fetal. Si se usa Coumadin durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras toma este fármaco, se le debe advertir sobre el potencial peligro para el feto.
- Tendencias hemorrágicas o discrasias sanguíneas
- Cirugía reciente o prevista del sistema nervioso central o del ojo, o cirugía traumática que causa grandes superficies abiertas
- Tendencias hemorrágicas asociadas con:
 - Ulceración activa o hemorragia evidente del tracto gastrointestinal, genitourinario o respiratorio
 - Hemorragia del sistema nervioso central
 - Aneurismas cerebrales, disección de aorta
 - Pericarditis y derrames pericárdicos
 - Endocarditis bacteriana
- Amenaza de aborto, eclampsia y preeclampsia
- Pacientes no supervisados con afecciones asociadas con un potencial alto nivel de incumplimiento
- Punción lumbar y otros procedimientos de diagnóstico o tratamiento que podrían causar una hemorragia no controlable
- Hipersensibilidad a la warfarina o a cualquier otro componente de este producto (por ejemplo, anafilaxia)
- Anestesia regional o de bloqueo lumbar
- Hipertensión maligna

Precauciones y advertencias:

Hemorragia:

Coumadin puede causar hemorragias graves o fatales. Las hemorragias son más probables dentro del primer mes de tratamiento. Los factores de riesgo de hemorragia incluyen anticoagulación de alta intensidad (INR >4,0), edad de 65 años o más, antecedentes de INR altamente variable, antecedentes de hemorragia gastrointestinal, hipertensión, enfermedad cerebrovascular, anemia, enfermedades malignas, traumatismos, insuficiencia renal, ciertos factores genéticos, determinados fármacos concomitantes y terapia prolongada con warfarina.

Realizar un monitoreo regular del INR en todos los pacientes tratados. Aquellos con alto riesgo de hemorragia se pueden beneficiar con un monitoreo del INR más frecuente, un cuidadoso ajuste de la dosis hasta el INR deseado y una menor duración de la terapia apropiada para el cuadro clínico. Sin embargo, el mantenimiento del INR dentro del rango terapéutico no elimina el riesgo de hemorragia.

Los fármacos concomitantes, los cambios en la dieta y otros factores afectan los niveles del INR alcanzado con el tratamiento con Coumadin. Realizar monitoreos más frecuentes del INR cuando se inician o se suspenden otros fármacos, incluidos aquellos a base de hierbas, o cuando se modifican las dosis de otros fármacos.

Instruir a los pacientes sobre las medidas de prevención para minimizar el riesgo de hemorragia y para informar sobre los signos y síntomas de hemorragia.

- Necrosis Tisular:

La necrosis y/o gangrena de la piel y otros tejidos es un riesgo poco común pero serio (<0,1%). La necrosis se puede asociar con trombosis local y generalmente aparece pocos días después del inicio del tratamiento con Coumadin. En casos severos de necrosis, se ha reportado el tratamiento por desbridamiento o amputación del tejido afectado, la extremidad, la mama o el pene.

Se requiere una cuidadosa evaluación clínica para determinar si la necrosis es causada por una enfermedad subyacente. Aunque se han intentado diversos tratamientos para la necrosis, ninguno se ha considerado uniformemente efectivo. Discontinuar el tratamiento con Coumadin si se produce necrosis. Considerar fármacos alternativos si es necesario continuar con la terapia de anticoagulación.

- Ateroémbolos sistémicos y microémbolos de colesterol:

La terapia anticoagulante con Coumadin puede aumentar la liberación de émbolos de placas ateromatosas. Los ateroémbolos sistémicos y los microémbolos de

colesterol pueden presentar una variedad de signos y síntomas según el sitio de embolización. Los órganos viscerales más comúnmente involucrados son los riñones, seguidos por el páncreas, el bazo y el hígado. Algunos casos han progresado a necrosis o muerte. Un síndrome distintivo que resulta de los microémbolos en el pie se conoce como "síndrome del dedo púrpura". Descontinuar el tratamiento con Coumadin si se observa dicho fenómeno. Considerar fármacos alternativos si es necesario continuar con la terapia de anticoagulación.

- Trombocitopenia inducida por heparina

No usar Coumadin como terapia inicial en pacientes con trombocitopenia inducida por heparina (HIT) y con trombocitopenia inducida por heparina con síndrome de trombosis (HITTS). Se han producido casos de isquemia, necrosis y gangrena de extremidades en pacientes con HIT y HITTS cuando se discontinuó el tratamiento con heparina, y se inició o se continuó el tratamiento con warfarina. En algunos pacientes, las secuelas han incluido amputación del área involucrada y/o muerte. El tratamiento con Coumadin se puede considerar luego de normalizado el recuento de plaquetas.

- Uso en mujeres embarazadas con válvulas cardíacas mecánicas

Coumadin puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Aunque Coumadin está contraindicado durante el embarazo, los potenciales beneficios de usar Coumadin pueden superar los riesgos para la mujer embarazada con válvulas cardíacas mecánicas y alto riesgo de tromboembolia. En dichas situaciones individuales, la decisión de iniciar o continuar el tratamiento con Coumadin debe ser analizada junto con la paciente, teniendo en cuenta los riesgos y beneficios específicos relacionados con la situación médica de la paciente en particular, así como los últimos lineamientos médicos. La exposición a Coumadin durante el embarazo causa un patrón reconocido de malformaciones congénitas graves (embriopatía y fetotoxicidad por la warfarina), hemorragia fetal fatal y mayor riesgo de aborto espontáneo y mortalidad fetal. Si se usa este fármaco durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras toma este fármaco, se le debe advertir sobre el potencial peligro para el feto.

- Mujeres en edad fértil

La exposición a Coumadin durante el embarazo puede causar pérdida del embarazo, defectos de nacimiento o muerte fetal. Analizar la posibilidad de un embarazo con las mujeres en edad fértil que estén bajo tratamiento con

Coumadin

- Otros cuadros clínicos con mayores riesgos

En los siguientes cuadros clínicos, pueden aumentar los riesgos del tratamiento con Coumadin:

- Insuficiencia hepática moderada a severa
 - Enfermedades infecciosas o alteraciones de la flora intestinal (por ejemplo, esprue, terapia con antibióticos)
 - Uso de un catéter permanente
 - Hipertensión severa a moderada
 - deficiencia de la respuesta anticoagulante mediada por la proteína c: Coumadin reduce la síntesis de los anticoagulantes naturales, la proteína c y la proteína s. las deficiencias hereditarias o adquiridas de proteína c o su cofactor, la proteína s, se han asociado con necrosis tisular luego de la administración de warfarina. La terapia de anticoagulación concomitante con heparina durante 5 a 7 días en el inicio del tratamiento con Coumadin puede minimizar la incidencia de necrosis tisular en estos pacientes.
 - Cirugía ocular: en la cirugía de cataratas, el uso de Coumadin se asoció con un significativo aumento de las complicaciones menores de las agujas afiladas y el bloqueo por anestesia local, pero no se asoció con complicaciones hemorrágicas quirúrgicas que pudieran poner en riesgo la vista. Como la interrupción o la reducción de Coumadin puede conducir a complicaciones tromboembólicas serias, la decisión de discontinuar Coumadin antes de una cirugía ocular relativamente menos invasiva y compleja, tal como una cirugía de lente, se debe basar en los riesgos de la terapia anticoagulante ponderados en función de los beneficios.
 - Policitemia vera
 - Vasculitis
 - Diabetes mellitus
 - Adminístrese con precaución en pacientes ancianos con deficiencia de vitamina k y en pacientes con hipertiroidismo.
- factores endógenos que afectan el INR

Los siguientes factores pueden ser responsables de una mayor respuesta del INR: diarrea, trastornos hepáticos, mal estado nutricional, esteatorrea o deficiencia de vitamina k.

Los siguientes factores pueden ser responsables de una menor respuesta de INR: aumento de la ingesta de vitamina k o resistencia hereditaria a la warfarina.

base en el concepto del Acta No. 07 de 2017 numeral 3.4.7., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación de Reacciones Adversas
- Aprobación de Inserto Versión Septiembre de 2016
- Aprobación de Información Para Prescribir Versión Septiembre de 2016

Nuevas Contraindicaciones:

Coumadin está contraindicado en los siguientes casos:

- Embarazo

Coumadin está contraindicado en mujeres que están embarazadas, excepto en embarazadas que tienen válvulas cardíacas mecánicas y alto riesgo de tromboembolia. Coumadin puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La exposición a Coumadin durante el embarazo causa un patrón reconocido de malformaciones congénitas graves (embriopatía y fetotoxicidad por la warfarina), hemorragia fetal fatal y mayor riesgo de aborto espontáneo y mortalidad fetal. Si se usa Coumadin durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras toma este fármaco, se le debe advertir sobre el potencial peligro para el feto.

Coumadin está contraindicado en pacientes con:

- Tendencias hemorrágicas o discrasias sanguíneas
- Cirugía reciente o prevista del sistema nervioso central o del ojo, o cirugía traumática que causa grandes superficies abiertas
- Tendencias hemorrágicas asociadas con:
 - Ulceración activa o hemorragia evidente del tracto gastrointestinal, genitourinario o respiratorio
 - Hemorragia del sistema nervioso central
 - Aneurismas cerebrales, disección de aorta
 - Pericarditis y derrames pericárdicos
 - Endocarditis bacteriana
- Amenaza de aborto, eclampsia y preeclampsia
- Pacientes no supervisados con afecciones asociadas con un potencial alto nivel de incumplimiento
- Punción lumbar y otros procedimientos de diagnóstico o tratamiento que podrían causar una hemorragia no controlable
- Hipersensibilidad a la warfarina o a cualquier otro componente de este producto (por ejemplo, anafilaxia) [véase *Reacciones Adversas (6)*]
- Anestesia regional o de bloqueo lumbar
- Hipertensión maligna

Nuevas advertencias y precauciones

Hemorragia

Coumadin puede causar hemorragias graves o fatales. Las hemorragias son más probables dentro del primer mes de tratamiento. Los factores de riesgo de hemorragia incluyen anticoagulación de alta intensidad (INR >4,0), edad de 65 años o más, antecedentes de INR altamente variable, antecedentes de hemorragia gastrointestinal, hipertensión, enfermedad cerebrovascular, anemia, enfermedades malignas, traumatismos, insuficiencia renal, ciertos factores genéticos, determinados fármacos concomitantes y terapia prolongada con warfarina.

Realizar un monitoreo regular del INR en todos los pacientes tratados. Aquellos con alto riesgo de hemorragia se pueden beneficiar con un monitoreo del INR más frecuente, un cuidadoso ajuste de la dosis hasta el INR deseado y una menor duración de la terapia apropiada para el cuadro clínico. Sin embargo, el mantenimiento del INR dentro del rango terapéutico no elimina el riesgo de hemorragia.

Los fármacos concomitantes, los cambios en la dieta y otros factores afectan los niveles del INR alcanzado con el tratamiento con Coumadin. Realizar monitoreos más frecuentes del INR cuando se inician o se suspenden otros fármacos, incluidos aquellos a base de hierbas, o cuando se modifican las dosis de otros fármacos.

Instruir a los pacientes sobre las medidas de prevención para minimizar el riesgo de hemorragia y para informar sobre los signos y síntomas de hemorragia.

Necrosis tisular

La necrosis y/o gangrena de la piel y otros tejidos es un riesgo poco común pero serio (<0,1%). La necrosis se puede asociar con trombosis local y generalmente aparece pocos días después del inicio del tratamiento con COUMADIN. En casos severos de necrosis, se ha reportado el tratamiento por desbridamiento o amputación del tejido afectado, la extremidad, la mama o el pene.

Se requiere una cuidadosa evaluación clínica para determinar si la necrosis es causada por una enfermedad subyacente. Aunque se han intentado diversos tratamientos para la necrosis, ninguno se ha considerado uniformemente efectivo. Discontinuar el tratamiento con Coumadin si se produce necrosis. Considerar fármacos alternativos si es necesario continuar con la terapia de anticoagulación.

Calcifilaxis

Se han reportado casos fatales y serios de calcifilaxis o arteriopatía urémica cálcica en pacientes con y sin enfermedad renal en estadio terminal. Cuando se diagnostica calcifilaxis en estos pacientes, discontinuar COUMADIN y tratar la calcifilaxis de manera apropiada. Considerar una terapia anticoagulante alternativa.

Si se diagnostica calcifilaxis se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento con warfarina.

Ateroémbolos sistémicos y microémbolos de colesterol

La terapia anticoagulante con Coumadin puede aumentar la liberación de émbolos de placas ateromatosas. Los ateroémbolos sistémicos y los microémbolos de colesterol pueden presentar una variedad de signos y síntomas según el sitio de embolización. Los órganos viscerales más comúnmente involucrados son los riñones, seguidos por el páncreas, el bazo y el hígado. Algunos casos han progresado a necrosis o muerte. Un síndrome distintivo que resulta de los microémbolos en el pie se conoce como “síndrome del dedo púrpura”. Descontinuar el tratamiento con Coumadin si se observa dicho fenómeno. Considerar fármacos alternativos si es necesario continuar con la terapia de anticoagulación.

Isquemia, necrosis y gangrena de extremidades en pacientes con HIT y HITTS

No usar Coumadin como terapia inicial en pacientes con trombocitopenia inducida por heparina (HIT) y con trombocitopenia inducida por heparina con síndrome de trombosis (HITTS). Se han producido casos de isquemia, necrosis y gangrena de extremidades en pacientes con HIT y HITTS cuando se discontinuó el tratamiento con heparina, y se inició o se continuó el tratamiento con warfarina. En algunos pacientes, las secuelas han incluido amputación del área involucrada y/o muerte. El tratamiento con Coumadin se puede considerar luego de normalizado el recuento de plaquetas.

Uso en mujeres embarazadas con válvulas cardíacas mecánicas

Coumadin puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Aunque Coumadin está contraindicado durante el embarazo, los potenciales beneficios de usar Coumadin pueden superar los riesgos para la mujer embarazada con válvulas cardíacas mecánicas y alto riesgo de tromboembolia. En dichas situaciones individuales, la decisión de iniciar o continuar el tratamiento con Coumadin debe ser analizada junto con la paciente, teniendo en cuenta los riesgos y beneficios específicos relacionados con la situación médica de la paciente en particular, así como los últimos lineamientos médicos. La exposición a Coumadin durante el embarazo causa un patrón reconocido de malformaciones congénitas graves (embriopatía y fetotoxicidad por la warfarina), hemorragia fetal fatal y mayor riesgo de aborto espontáneo y mortalidad fetal. Si se usa este fármaco durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras toma este fármaco, se le debe advertir sobre el potencial peligro para el feto.

Otros cuadros clínicos con mayores riesgos

En los siguientes cuadros clínicos, pueden aumentar los riesgos del tratamiento con Coumadin:

- Insuficiencia hepática moderada a severa
- Enfermedades infecciosas o alteraciones de la flora intestinal (por ejemplo, esprue, terapia con antibióticos)
- Uso de un catéter permanente
- Hipertensión severa a moderada

- Deficiencia de la respuesta anticoagulante mediada por la proteína C: Coumadin reduce la síntesis de los anticoagulantes naturales, la proteína C y la proteína S. Las deficiencias hereditarias o adquiridas de proteína C o su cofactor, la proteína S, se han asociado con necrosis tisular luego de la administración de warfarina. La terapia de anticoagulación concomitante con heparina durante 5 a 7 días en el inicio del tratamiento con Coumadin puede minimizar la incidencia de necrosis tisular en estos pacientes.
- Cirugía ocular: En la cirugía de cataratas, el uso de Coumadin se asoció con un significativo aumento de las complicaciones menores de las agujas afiladas y el bloqueo por anestesia local, pero no se asoció con complicaciones hemorrágicas quirúrgicas que pudieran poner en riesgo la vista. Como la interrupción o la reducción de Coumadin puede conducir a complicaciones tromboembólicas serias, la decisión de discontinuar Coumadin antes de una cirugía ocular relativamente menos invasiva y compleja, tal como una cirugía de lente, se debe basar en los riesgos de la terapia anticoagulante ponderados en función de los beneficios.
- Policitemia vera
- Vasculitis
- Diabetes mellitus
- Adminístrese con precaución en pacientes ancianos con deficiencia de vitamina K y en pacientes con hipertiroidismo.

Si el paciente presenta cambios en la coloración de la piel (placas de color rojo o morado) de cualquier parte del cuerpo, dolor y ulceraciones en las zonas afectadas, debe consultar inmediatamente a su médico tratante.

Factores endógenos que afectan el INR:

Los siguientes factores pueden ser responsables de una mayor respuesta del INR: diarrea, trastornos hepáticos, mal estado nutricional, esteatorrea o deficiencia de vitamina K.

Los siguientes factores pueden ser responsables de una menor respuesta de INR: aumento de la ingesta de vitamina K o resistencia hereditaria a la warfarina.

Nuevas reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas serias a Coumadin se analizan en mayor detalle en otras secciones del prospecto:

- Hemorragia
- Necrosis de piel y otros tejidos
- Calcifilaxis
- Ateroémbolos sistémicos y microémbolos de colesterol

Otras reacciones adversas a Coumadin incluyen:

- Trastornos del sistema inmunológico: reacciones de hipersensibilidad/alérgicas (que incluyen urticaria y reacciones anafilácticas)
- Trastornos vasculares: vasculitis
- Trastornos hepatobiliares: hepatitis, aumento de las enzimas hepáticas. La administración concomitante de COUMADIN y ticlopidina se ha asociado con hepatitis colestática.
- Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea, alteración del gusto, dolor abdominal, flatulencia, hinchazón
- Trastornos dérmicos: erupción cutánea, dermatitis (incluidas erupciones ampollosas), prurito, alopecia
- Trastornos respiratorios: calcificación de tráquea o traqueobronquial
- Trastornos generales: escalofríos

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido en el Acta No. 07 de 2017 numeral 3.4.7., la Sala Especializada de Medicamentos recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias**
- **Modificación de Reacciones Adversas**
- **Aprobación de Inserto Versión Septiembre de 2016 allegado mediante radicado 2017072627**
- **Aprobación de Información Para Prescribir Versión Septiembre de 2016 allegad mediante radicado 2017072627**

Nuevas Contraindicaciones:

Coumadin está contraindicado en los siguientes casos:

- **Embarazo**

Coumadin está contraindicado en mujeres que están embarazadas, excepto en embarazadas que tienen válvulas cardíacas mecánicas y alto riesgo de tromboembolia. Coumadin puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La exposición a Coumadin durante el embarazo causa un patrón reconocido de malformaciones congénitas graves (embriopatía y fetotoxicidad por la warfarina), hemorragia fetal fatal y mayor riesgo de aborto espontáneo y mortalidad fetal. Si se usa Coumadin durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras toma este fármaco, se le debe advertir sobre el potencial peligro para el feto.

Coumadin está contraindicado en pacientes con:

- Tendencias hemorrágicas o discrasias sanguíneas
- Cirugía reciente o prevista del sistema nervioso central o del ojo, o cirugía traumática que causa grandes superficies abiertas
- Tendencias hemorrágicas asociadas con:
 - Ulceración activa o hemorragia evidente del tracto gastrointestinal, genitourinario o respiratorio
 - Hemorragia del sistema nervioso central
 - Aneurismas cerebrales, disección de aorta
 - Pericarditis y derrames pericárdicos
 - Endocarditis bacteriana
- Amenaza de aborto, eclampsia y preeclampsia
- Pacientes no supervisados con afecciones asociadas con un potencial alto nivel de incumplimiento
- Punción lumbar y otros procedimientos de diagnóstico o tratamiento que podrían causar una hemorragia no controlable
- Hipersensibilidad a la warfarina o a cualquier otro componente de este producto (por ejemplo, anafilaxia) [véase Reacciones Adversas (6)]
- Anestesia regional o de bloqueo lumbar
- Hipertensión maligna

Nuevas advertencias y precauciones

Hemorragia

Coumadin puede causar hemorragias graves o fatales. Las hemorragias son más probables dentro del primer mes de tratamiento. Los factores de riesgo de hemorragia incluyen anticoagulación de alta intensidad (INR >4,0), edad de 65 años o más, antecedentes de INR altamente variable, antecedentes de hemorragia gastrointestinal, hipertensión, enfermedad cerebrovascular, anemia, enfermedades malignas, traumatismos, insuficiencia renal, ciertos factores genéticos, determinados fármacos concomitantes y terapia prolongada con warfarina.

Realizar un monitoreo regular del INR en todos los pacientes tratados. Aquellos con alto riesgo de hemorragia se pueden beneficiar con un monitoreo del INR más frecuente, un cuidadoso ajuste de la dosis hasta el INR deseado y una menor duración de la terapia apropiada para el cuadro clínico. Sin embargo, el mantenimiento del INR dentro del rango terapéutico no elimina el riesgo de hemorragia.

Los fármacos concomitantes, los cambios en la dieta y otros factores afectan los niveles del INR alcanzado con el tratamiento con Coumadin. Realizar monitoreos más frecuentes del INR cuando se inician o se suspenden otros fármacos, incluidos aquellos a base de hierbas, o cuando se modifican las dosis de otros fármacos.

Instruir a los pacientes sobre las medidas de prevención para minimizar el riesgo de hemorragia y para informar sobre los signos y síntomas de hemorragia.

Necrosis tisular

La necrosis y/o gangrena de la piel y otros tejidos es un riesgo poco común pero serio (<0,1%). La necrosis se puede asociar con trombosis local y generalmente aparece pocos días después del inicio del tratamiento con COUMADIN. En casos severos de necrosis, se ha reportado el tratamiento por desbridamiento o amputación del tejido afectado, la extremidad, la mama o el pene.

Se requiere una cuidadosa evaluación clínica para determinar si la necrosis es causada por una enfermedad subyacente. Aunque se han intentado diversos tratamientos para la necrosis, ninguno se ha considerado uniformemente efectivo. Discontinuar el tratamiento con Coumadin si se produce necrosis. Considerar fármacos alternativos si es necesario continuar con la terapia de anticoagulación.

Calcifilaxis

Se han reportado casos fatales y serios de calcifilaxis o arteriopatía urémica cálcica en pacientes con y sin enfermedad renal en estadio terminal. Cuando se diagnostica calcifilaxis en estos pacientes, discontinuar COUMADIN y tratar la calcifilaxis de manera apropiada. Considerar una terapia anticoagulante alternativa.

Si se diagnostica calcifilaxis se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento con warfarina.

Ateroémbolos sistémicos y microémbolos de colesterol

La terapia anticoagulante con Coumadin puede aumentar la liberación de émbolos de placas ateromatosas. Los ateroémbolos sistémicos y los microémbolos de colesterol pueden presentar una variedad de signos y síntomas según el sitio de embolización. Los órganos viscerales más comúnmente involucrados son los riñones, seguidos por el páncreas, el bazo y el hígado. Algunos casos han progresado a necrosis o muerte. Un síndrome distintivo que resulta de los microémbolos en el pie se conoce como “síndrome del dedo púrpura”. Descontinuar el tratamiento con Coumadin si se observa dicho fenómeno. Considerar fármacos alternativos si es necesario continuar con la terapia de anticoagulación.

Isquemia, necrosis y gangrena de extremidades en pacientes con HIT y

HITS

No usar Coumadin como terapia inicial en pacientes con trombocitopenia inducida por heparina (HIT) y con trombocitopenia inducida por heparina con síndrome de trombosis (HITS). Se han producido casos de isquemia, necrosis y gangrena de extremidades en pacientes con HIT y HITS cuando se discontinuó el tratamiento con heparina, y se inició o se continuó el

tratamiento con warfarina. En algunos pacientes, las secuelas han incluido amputación del área involucrada y/o muerte. El tratamiento con Coumadin se puede considerar luego de normalizado el recuento de plaquetas.

Uso en mujeres embarazadas con válvulas cardíacas mecánicas

Coumadin puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Aunque Coumadin está contraindicado durante el embarazo, los potenciales beneficios de usar Coumadin pueden superar los riesgos para la mujer embarazada con válvulas cardíacas mecánicas y alto riesgo de tromboembolia. En dichas situaciones individuales, la decisión de iniciar o continuar el tratamiento con Coumadin debe ser analizada junto con la paciente, teniendo en cuenta los riesgos y beneficios específicos relacionados con la situación médica de la paciente en particular, así como los últimos lineamientos médicos. La exposición a Coumadin durante el embarazo causa un patrón reconocido de malformaciones congénitas graves (embriopatía y fetotoxicidad por la warfarina), hemorragia fetal fatal y mayor riesgo de aborto espontáneo y mortalidad fetal. Si se usa este fármaco durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras toma este fármaco, se le debe advertir sobre el potencial peligro para el feto.

Otros cuadros clínicos con mayores riesgos

En los siguientes cuadros clínicos, pueden aumentar los riesgos del tratamiento con Coumadin:

- Insuficiencia hepática moderada a severa
- Enfermedades infecciosas o alteraciones de la flora intestinal (por ejemplo, esprue, terapia con antibióticos)
- Uso de un catéter permanente
- Hipertensión severa a moderada
- Deficiencia de la respuesta anticoagulante mediada por la proteína C: Coumadin reduce la síntesis de los anticoagulantes naturales, la proteína C y la proteína S. Las deficiencias hereditarias o adquiridas de proteína C o su cofactor, la proteína S, se han asociado con necrosis tisular luego de la administración de warfarina. La terapia de anticoagulación concomitante con heparina durante 5 a 7 días en el inicio del tratamiento con Coumadin puede minimizar la incidencia de necrosis tisular en estos pacientes.
- Cirugía ocular: En la cirugía de cataratas, el uso de Coumadin se asoció con un significativo aumento de las complicaciones menores de las agujas afiladas y el bloqueo por anestesia local, pero no se asoció con complicaciones hemorrágicas quirúrgicas que pudieran poner en riesgo la vista. Como la interrupción o la reducción de Coumadin puede conducir a complicaciones tromboembólicas serias, la decisión de discontinuar Coumadin antes de una cirugía ocular relativamente menos invasiva y compleja, tal como una cirugía de lente, se debe basar en los

riesgos de la terapia anticoagulante ponderados en función de los beneficios.

- Policitemia vera
- Vasculitis
- Diabetes mellitus
- Adminístrese con precaución en pacientes ancianos con deficiencia de vitamina K y en pacientes con hipertiroidismo.

Si el paciente presenta cambios en la coloración de la piel (placas de color rojo o morado) de cualquier parte del cuerpo, dolor y ulceraciones en las zonas afectadas, debe consultar inmediatamente a su médico tratante.

Factores endógenos que afectan el INR:

Los siguientes factores pueden ser responsables de una mayor respuesta del INR: diarrea, trastornos hepáticos, mal estado nutricional, esteatorrea o deficiencia de vitamina K.

Los siguientes factores pueden ser responsables de una menor respuesta de INR: aumento de la ingesta de vitamina K o resistencia hereditaria a la warfarina.

Nuevas reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas serias a Coumadin se analizan en mayor detalle en otras secciones del prospecto:

- Hemorragia
- Necrosis de piel y otros tejidos
- Calcifilaxis
- Ateroémbolos sistémicos y microémbolos de colesterol

Otras reacciones adversas a Coumadin incluyen:

- Trastornos del sistema inmunológico: reacciones de hipersensibilidad/alérgicas (que incluyen urticaria y reacciones anafilácticas)
- Trastornos vasculares: vasculitis
- Trastornos hepatobiliares: hepatitis, aumento de las enzimas hepáticas. La administración concomitante de Coumadin y ticlopidina se ha asociado con hepatitis colestática.
- Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea, alteración del gusto, dolor abdominal, flatulencia, hinchazón
- Trastornos dérmicos: erupción cutánea, dermatitis (incluidas erupciones ampollosas), prurito, alopecia
- Trastornos respiratorios: calcificación de tráquea o traqueobronquial
- Trastornos generales: escalofríos

3.1.14.4. URBADAN® 20 mg URBADAN®

Expediente : 44747
Radicado : 2017030894
Fecha : 07/03/2017
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición:

- Urbadan® 20 mg : Cada tableta contiene: Clobazam 20 mg
- Urbadan® : Cada tableta contiene: Clobazam 10 mg

Forma Farmacéutica: Tabletas

Indicaciones:

Ansiolítico, útil en el tratamiento de epilepsia con manifestaciones mioclonicas.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a las benzodiazepinas, embarazo, miastenia grave, adminístrese con precaución en pacientes con glaucoma, insuficiencia renal y/o hepática, puede producir somnolencia, por lo tanto debe evitarse manejar vehículos o ejecutar actividades que requieran ánimo vigilante.

El interesado solicita ante la Sala Especializada de medicamentos y Productos Biológicos de la comisión revisora la aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Modificación de Advertencias
- Información Prescriptiva e Inserto Urbadan® - Clobazam Versión CCDS V4 –LRC-15 de Diciembre 2.015. Revisión Febrero de 2.016

Nuevas Advertencias:

- Alcohol: Se recomienda que los pacientes se abstengan de consumir alcohol durante el tratamiento con clobazam (riesgo de sedación y otros efectos adversos).
- Riesgos derivados del uso concomitante de opioides y benzodiazepinas:

El uso concomitante de opioides y benzodiazepinas, incluyendo clobazam, puede resultar en sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante de opioides y benzodiazepinas se reserva para uso en pacientes para quienes las opciones de tratamiento alternativo son inadecuadas.

Si se toma la decisión de prescribir clobazam concomitantemente con opiáceos, debe prescribir la dosis mínima efectiva y duración mínima de uso concomitante, y seguimiento estrecho a los pacientes, para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación

- Amnesia: Puede producirse amnesia anterógrada incluso cuando se usan las benzodiazepinas en el rango normal de dosificación, pero en especial en los niveles de dosis más altas.

Adminístrese con precaución en pacientes con glaucoma.

Dependencia:

Al suspender las benzodiazepinas, sobre todo si se hace de forma abrupta, puede producirse un fenómeno de rebote o un síndrome de abstinencia:

El fenómeno de rebote se caracteriza por una recurrencia exacerbada de los síntomas originales que condujeron al tratamiento con clobazam (por ejemplo, ansiedad, convulsiones). Esto puede ir acompañado de otras reacciones que incluyen cambios anímicos, ansiedad o trastornos del sueño e inquietud.

Una vez que se ha desarrollado la dependencia física, la interrupción brusca del tratamiento con clobazam puede conducir a síntomas de abstinencia. Estos pueden incluir cefaleas, trastornos del sueño, aumento de la actividad onírica, ansiedad extrema, tensión, inquietud, confusión y excitabilidad, pérdida del contacto con la realidad, despersonalización, alucinaciones y psicosis sintomáticas (por ejemplo, delirio de abstinencia), adormecimientos y hormigueos en las extremidades inferiores, dolores musculares, temblores, sudoración, náuseas, vómito, hiperacusia, hipersensibilidad a la luz, al ruido y al contacto físico, así como crisis convulsivas epileptiformes.

También puede producirse un síndrome de abstinencia cuando se cambia de forma abrupta una benzodiazepina de larga duración (por ejemplo, Urbadan®) por otra de corta duración.

En pacientes con historia de dependencia a drogas o alcohol puede incrementarse el riesgo de desarrollar dependencia con clobazam como con otras benzodiazepinas

Embarazo

La información del uso de clobazam en mujeres embarazadas es limitada. No se recomienda Clobazam durante el primer trimestre de embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos. Debe ser usado durante el embarazo, únicamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial del feto.

Autolesión y suicidio

En pacientes con depresión o ansiedad asociada con depresión, el clobazam debe ser usado solamente en conjunto con el tratamiento concomitante adecuado. El uso de benzodiazepinas (como el clobazam) solas, puede precipitar la autolesión o el suicidio en estos pacientes.

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

- **Modificación de Advertencias**
- **Información Prescriptiva e Inserto Urbadan® - Clobazam Versión CCDS V4 –LRC-15 de Diciembre 2.015. Revisión Febrero de 2.016**

Nuevas Advertencias:

- **Alcohol:** Se recomienda que los pacientes se abstengan de consumir alcohol durante el tratamiento con clobazam (riesgo de sedación y otros efectos adversos).
- **Riesgos derivados del uso concomitante de opioides y benzodiazepinas:**

El uso concomitante de opioides y benzodiazepinas, incluyendo clobazam, puede resultar en sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante de opioides y benzodiazepinas se reserva para uso en pacientes para quienes las opciones de tratamiento alternativo son inadecuadas.

Si se toma la decisión de prescribir clobazam concomitantemente con opiáceos, debe prescribir la dosis mínima efectiva y duración mínima de uso concomitante, y seguimiento estrecho a los pacientes, para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación

- **Amnesia:** Puede producirse amnesia anterógrada incluso cuando se usan las benzodiazepinas en el rango normal de dosificación, pero en especial en los niveles de dosis más altas.

Adminístrese con precaución en pacientes con glaucoma.

Dependencia:

Al suspender las benzodiazepinas, sobre todo si se hace de forma abrupta, puede producirse un fenómeno de rebote o un síndrome de abstinencia:

El fenómeno de rebote se caracteriza por una recurrencia exacerbada de los síntomas originales que condujeron al tratamiento con clobazam (por ejemplo, ansiedad, convulsiones). Esto puede ir acompañado de otras reacciones que incluyen cambios anímicos, ansiedad o trastornos del sueño e inquietud.

Una vez que se ha desarrollado la dependencia física, la interrupción brusca del tratamiento con clobazam puede conducir a síntomas de abstinencia. Estos pueden incluir cefaleas, trastornos del sueño, aumento de la actividad onírica, ansiedad extrema, tensión, inquietud, confusión y excitabilidad, pérdida del contacto con la realidad, despersonalización, alucinaciones y psicosis sintomáticas (por ejemplo, delirio de abstinencia), adormecimientos y hormigueos en las extremidades inferiores, dolores musculares, temblores, sudoración, náuseas, vómito, hiperacusia, hipersensibilidad a la luz, al ruido y al contacto físico, así como crisis convulsivas epileptiformes.

También puede producirse un síndrome de abstinencia cuando se cambia de forma abrupta una benzodiazepina de larga duración (por ejemplo, Urbadan®) por otra de corta duración.

En pacientes con historia de dependencia a drogas o alcohol puede incrementarse el riesgo de desarrollar dependencia con clobazam como con otras benzodiazepinas

Embarazo

La información del uso de clobazam en mujeres embarazadas es limitada. No se recomienda Clobazam durante el primer trimestre de embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos. Debe ser usado durante el embarazo, únicamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial del feto.

Autolesión y suicidio

En pacientes con depresión o ansiedad asociada con depresión, el clobazam debe ser usado solamente en conjunto con el tratamiento concomitante adecuado. El uso de benzodiazepinas (como el clobazam) solas, puede precipitar la autolesión o el suicidio en estos pacientes.

3.2 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.2.1. LAMISIL® 1 % CREMA

Expediente : 227295
Radicado : 2016136522
Fecha : 22/06/2017
Fecha CRC : 23/06/2017

Composición: Terbinafina clorhidrato 1,00000 g

Forma Farmacéutica: Crema topica

Indicaciones: Infecciones de la piel producidas por dermatofitos. No es útil en infecciones producidas por candidas

Contraindicaciones y advertencias: Embarazo y lactancia. Hipersensibilidad a la terbinafina o a cualquiera de los excipientes contenidos en el producto.

El grupo técnico de medicamentos de la Dirección de Registros Sanitarios solicita a la Comisión Revisora conceptuar sobre nuevas indicaciones allegadas en las etiquetas de la presentación Muestra Medica, ya que son diferentes a las aprobadas en Registro Sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que las indicaciones de las artes se ajustan a lo aprobada por la Sala.

Adicionalmente, la Sala se permite aclarar que las indicaciones son las siguientes:

Indicaciones: Infecciones de la piel producidas por dermatofitos: piel de atleta, hongos de los pies, tiña inguinal, tiña corporal y tiña versicolor, (pitiriasis versicolor). No es útil en infecciones producidas por candidas

3.2.2. VIREX FORTE

Expediente : 20040100
Radicado : 2016185661

Composición: Cada 100mL contiene 8g de Aciclovir

Forma Farmacéutica: Polvo para reconstituir a suspensión oral

Indicaciones: Tratamiento de infecciones causadas por virus herpes simplex mucocutáneo, comprendiendo el herpes genital inicial y recurrente.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al aciclovir, adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia renal.

Precauciones y advertencias:

- Debe ser usado con precaución cuando se administre concomitantemente con un agente nefrotóxico.
- En caso de hemodiálisis, se recomienda realizar un ajuste a la dosis.
- Ha sido reportado falla renal, en algunos casos llegando a ser fatal.
- En caso de deterioro renal se incrementa el riesgo de exacerbación. se recomienda un ajuste de la dosis.
- Púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome urémico hemolítico han sido reportados en pacientes inmunocomprometidos con desenlace fatal.

El grupo de apoyo a las Salas Especializadas de medicamentos y productos biológicos de la comisión revisora solicita a la Sala Especializada de medicamentos y productos biológicos de la comisión revisora hacer extensivo el concepto del Acta No. 03 de 2015 numeral 3.1.9.9., para el Producto Virex Forte en cuanto los siguientes ítems:

- Ampliación de Indicaciones
- Modificación de dosificación, contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Aprobación de Inserto v 2.0 de 28/11/2016
- Aprobación de Información para prescribir CCDS v 2.0 de 28/11/2016

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2015, numeral 3.1.9.9., en el sentido de hacer extensivo el concepto del Acta mencionada al producto Virex forte con expediente 20040100.

3.2.3. LAFIGIN DT 50 mg LAFIGIN DT 25mg

Expediente : 20016427/20016324
Radicado : 2016055452/ 2016055448/ 2016144009/2016092019
Fecha : 08/07/2016
Fecha C.R. : 23/06/2017
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S

Composición:

Cada Tableta dispersable contiene 25mg de Lamotrigina
Cada Tableta dispersable contiene 50mg de Lamotrigina

Forma Farmacéutica: Tableta Dispersable

Indicaciones:

Epilepsia adultos (mayores de 12 años de edad) está indicada para el uso como terapia adjunta o monoterapia en el tratamiento de la epilepsia, para crisis parciales y generalizadas, incluyendo crisis tónico-clónicas y crisis asociadas con el síndrome lennox-gastaut. Niños (2 a 12 años de edad) está indicada como terapia adjunta en el tratamiento de la epilepsia, para crisis parciales y generalizadas, incluyendo crisis tónico-clónicas y crisis asociadas con el síndrome lennox-gastaut. Una vez logrado el control epiléptico durante la terapia adjunta, es posible retirar los fármacos antiepilépticos (fae) concomitantes y que los pacientes prosigan con la monoterapia con lafigin. Trastorno bipolar adultos (18 años de edad y mayores), está indicado para la prevención de los episodios del estado de ánimo en pacientes con trastorno bipolar, predominantemente al prevenir los episodios depresivos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquier componente del producto, daño hepático, embarazo y lactancia. La suspensión repentina del producto puede provocar convulsiones de rebote. Este riesgo puede evitarse con la reducción paulatina de la dosificación a lo largo de un periodo de dos semanas. Adminístrese con precaución en pacientes con falla renal.

Advertencias: Este producto debe ser discontinuado al primer signo de erupción cutánea a menos que la erupción cutánea este claramente no relacionada con la administración. Se ha demostrado un aumento del riesgo de presentar ideas de autolesión o suicidio. Riesgo de trastornos de la densidad mineral ósea con el uso a largo plazo, que puede conducir al desarrollo de osteopenia, osteoporosis y fracturas. Durante el tratamiento a largo plazo se recomienda monitorear la densidad mineral ósea del paciente.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora alcance al radicado bajo No. 2016092019 en el sentido de allegar un nuevo inserto para someter a evaluación.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos recomienda aprobar el inserto radicado mediante alcance número 2016092019 y no el aprobado en el Acta No. 13 de 2017, numeral 3.13.7., para el producto de la referencia.

3.2.4. 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.

3.2.5. VOLTAREN 150 /DICLOFENACO SODICO 150

Expediente : 19987572
Radicado : 2016104731
Fecha : 02/08/2016
Fecha CRC : 23/06/2017
Interesado : Novartis De Colombia S.A.

Composición: Diclofenaco sódico 150,00000 mg tableta de liberación Prolongada.

Forma Farmacéutica: de liberación Prolongada.

Indicaciones: Analgésico antiinflamatorio no esteroide

Contraindicaciones y advertencias: -Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes.

Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurotico.

Reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o aines.

Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica.

Disfunción hepática severa.

Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass).

Advertencias: Tercer trimestre de embarazo y lactancia.

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

Insuficiencia hepática moderada.

Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas.

El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (asa) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. En el caso del ácido acetil salicílico (asa) debe evitarse su uso en niños con enfermedades virales agudas.

El grupo técnico de medicamentos de la Dirección de Registros Sanitarios solicita a la Comisión Revisora conceptuar acerca de los estudios comparativos de disolución, allegados por el interesado mediante escrito radicado bajo el número de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 30 de 2016, numeral 3.2.12, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda no aceptar el estudio presentado, teniendo en cuenta que no se allegaron los perfiles de disolución a los pHs 1.2 y 4.5, ni la validación de la metodología analítica a los 3pHs (pHs 1.2, 4.5 y 6.8).

3.3 ACLARACIONES

3.3.1. KIVEXA TABLETAS

Expediente : 19954549

Radicado : 2016116776/2017036233

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido en el Acta No. 28 de 2016, numeral 3.4.10., en el sentido de recomendar aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Interacciones
- Datos postcomercialización

Interacciones:

Como Kivexa contiene abacavir y lamivudina, todas las interacciones que puedan haberse identificado con estos agentes individualmente pueden presentarse con Kivexa. Los estudios clínicos han demostrado que no hay interacciones clínicamente significativas entre el abacavir y lamivudina. El abacavir y la lamivudina no son metabolizados significativamente por las enzimas del citocromo P₄₅₀ (tales como CYP 3A4, CYP 2C9 o CYP 2D6) ni tampoco inhiben o inducen este sistema enzimático. Por lo tanto, hay poco potencial de interacciones con productos antirretrovirales tales como inhibidores de la proteasa, análogos no nucleosídicos y otros productos medicinales metabolizados por las principales enzimas del citocromo P₄₅₀.

La probabilidad de interacciones metabólicas con lamivudina es baja debido a la limitación de su metabolismo y la fijación a las proteínas plasmáticas, y a su aclaramiento renal casi completo. La lamivudina es eliminada predominantemente por secreción catiónica orgánica activa. Se debería considerar la posibilidad de interacciones con otros productos medicinales administrados en forma concurrente, particularmente cuando su ruta principal de eliminación sea la renal.

Efecto de Abacavir sobre la Farmacocinética de Otros Agentes

In vitro, abacavir no demostró una inhibición, o demostró una inhibición débil del transportador de fármacos transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, proteína resistente del cáncer de mama (BCRP por sus siglas en inglés) o P-glicoproteína (Pgp) e inhibición mínima de transportador de cationes orgánicos 1 (OCT1), OCT2 y proteína y toxina.

asociada de resistencia multifármaco 2-K (MATE2-K). Abacavir, por lo tanto, no se espera que afecte las concentraciones plasmáticas de fármacos que sean sustratos de estos transportadores de fármacos.

Abacavir es un inhibidor de MATE1 in vitro, sin embargo, abacavir tiene bajo potencial para afectar las concentraciones plasmáticas de sustratos de MATE1 a exposiciones terapéuticas del fármaco (hasta 600 mg).

Efecto de Otros Agentes sobre la Farmacocinética de Abacavir

In vitro, abacavir no es un sustrato de OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, MATE1, MATE2-K, proteína asociada de resistencia multifármaco 2 (MRP2) o MRP4, por lo tanto, fármacos que modulan estos transportadores no se espera que afecten las concentraciones plasmáticas de abacavir.

Aunque abacavir es un sustrato de BCRP y Pgp in vitro, estudios clínicos no demostraron cambios clínicamente significativos en la farmacocinética de abacavir cuando se co-administra con lopinavir/ritonavir (inhibidores Pgp y BCRP).

Interacciones aplicables al abacavir

Etanol: El metabolismo del abacavir es alterado por la administración concomitante de etanol, lo cual resulta en un aumento del área bajo la curva (ABC) de abacavir de aproximadamente 41%. Tomando en cuenta el perfil de seguridad del abacavir, estos hallazgos no se consideran clínicamente significativos. El abacavir no tiene efectos sobre el metabolismo del etanol.

Metadona: En un estudio farmacocinético, la coadministración de 600 mg de abacavir dos veces al día con metadona demostró una reducción de 35% de la concentración máxima (C_{max}) del abacavir y una prolongación de una hora en el tiempo para alcanzar la concentración máxima (t_{max}), pero el ABC permaneció inalterada. Los cambios en los parámetros farmacocinéticos del abacavir no se consideran clínicamente relevantes. En este estudio, el abacavir aumentó en 22% la eliminación sistémica media de la metadona. Este cambio no se considera clínicamente relevante para la mayoría de los pacientes; sin embargo, ocasionalmente podría requerirse reajuste de la dosis de metadona.

Efecto de Lamivudina sobre la Farmacocinética de Otros Agentes

In vitro, lamivudina no demostró o lo hizo débilmente inhibición de los transportadores OATP1B3, BCRP o Pgp, MATE1, MATE2-K o OCT3.

Lamivudina, por lo tanto, no se espera que afecte las concentraciones plasmáticas de los fármacos que son sustratos de estos transportadores.

Lamivudina es un inhibidor de OCT1 y OCT2 in vitro con valores IC50 de 17 y 33 uM, respectivamente, sin embargo lamivudina tiene bajo potencial para afectar las concentraciones plasmáticas de los sustratos de OCT1 y OCT2 a exposiciones terapéuticas del fármaco (hasta 300 mg).

Efecto de Otros Agentes sobre la Farmacocinética de Lamivudina

Lamivudina es sustrato in vitro de MATE1, MATE2-K y OCT2 in vitro. Trimetoprim (un inhibidor de estos transportadores) han demostrado que aumentan las concentraciones plasmáticas de lamivudina, sin embargo, esta interacción no se considera clínicamente significativa ya que no se necesita ajuste de lamivudina.

Lamivudina es un sustrato del transportador de captación hepática OCT1. Debido a que la eliminación hepática juega un papel menor en la depuración de lamivudina, las interacciones farmacológicas debidas a la inhibición de OCT1 son improbables que tengan significancia clínica.

Lamivudina es un sustrato de Pgp y BCRP, sin embargo, debido a su alta biodisponibilidad es improbable que estos transportadores jueguen un papel significativo en la absorción de lamivudina. Por lo tanto, la co-administración de fármacos que son inhibidores de estos transportadores de salida es improbable que afecten la disponibilidad y eliminación de lamivudina.

Interacciones aplicables a la lamivudina

Trimetoprim - La administración de 160/800 mg de trimetoprim/sulfametoxazol (co-trimoxazol) produce un aumento de 40% en la exposición a la lamivudina, atribuible al componente trimetoprim. Sin embargo, a menos que el paciente tenga deterioro renal, no es necesario ajustar la dosis de lamivudina (ver Posología y Administración). La lamivudina no tiene efectos sobre los parámetros farmacocinéticos del trimetoprim o el sulfametoxazol. No se ha estudiado el efecto de la coadministración de lamivudina con dosis más altas de co-trimoxazol usadas para el tratamiento de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (P.carinii) y la toxoplasmosis.

Zalcitabina - Cuando los dos productos medicinales se usan en forma concurrente, la lamivudina podría inhibir la fosforilación intracelular de la

zalcitabina. Por lo tanto, no se recomienda el uso de KIVEXA en combinación con zalcitabina.

Emtricitabina: La lamivudina puede inhibir la fosforilación intracelular de emtricitabina cuando se usan concomitantemente los dos medicamentos. Adicionalmente, el mecanismo de resistencia viral para ambos, lamivudina y emtricitabina, es mediado vía mutación del mismo gene viral de la transcriptasa reversa (M184V) y por lo tanto puede limitarse la eficacia terapéutica de esta terapia medicamentosa combinada. No se recomienda el uso combinado de lamivudina en combinación con emtricitabina o combinaciones fijas conteniendo emtricitabina.

Datos postcomercialización:

Además de los eventos adversos mencionados con base en los datos de los estudios clínicos, durante el uso post-aprobatorio de abacavir y lamivudina se han identificado los siguientes eventos adversos que se presentan en la tabla que aparece a continuación. Estos eventos han sido elegidos para inclusión debido a una posible relación causal con el abacavir y/o la lamivudina.

Frecuencia	Abacavir	Lamivudina
Comunes (>1/100, <1/10)	erupción cutánea (sin síntomas sistémicos) hiperlactatemia	alopecia, artralgia, miopatías, hiperlactatemia
Raros (>1/10,000, <1/1,000)	pancreatitis, pero la relación causal con el abacavir es incierta, acidosis láctica ¹	rabdomiólisis, elevaciones de la amilasa sérica, pancreatitis, aunque la relación causal con la lamivudina es incierta, acidosis láctica ¹
Muy raros (<1/10,000)	eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica	aplasia eritrocítica pura, parestesias, se ha reportado neuropatía periférica aunque la relación causal con el tratamiento es incierta

¹ Acidosis láctica (ver Advertencias y Precauciones)

Siendo las 16:00 del día 22 de Agosto 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