

COMISIÓN REVISORA
SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS
ACTA No. 03 DE 2017 SEGUNDA PARTE
SESIÓN ORDINARIA
13 y 17 DE OCTUBRE DE 2017

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR

1. 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
 - 3.1.8 PROTOCOLO DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA
 - 3.1.9 MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN Y POSOLOGÍA
 - 3.1.10 MODIFICACIÓN DE VÍA DE ADMINISTRACIÓN
 - 3.1.11 MODIFICACIÓN DE CONDICIÓN DE VENTA
 - 3.1.12 INCLUSIÓN / EXCLUSIÓN DE MEDICAMENTOS VITALES
 - 3.1.13 UNIFICACIONES
 - 3.1.14 MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS
- 3.2 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS
- 3.3 ACLARACIONES

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

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

Secretaria de la Sala Especializada de Medicamentos

Gicel Karina López González

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

Acta No. 02 de 2017 SEM Segunda Parte

3. TEMAS A TRATAR

3.1.3. PRODUCTO NUEVO

3.1.3.1 DOLEX BEBES JARABE

Expediente : 20130044
Radicado : 2017095592
Fecha : 07/07/2017
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada 100mL contiene 3.2 g de Acetaminofén

Forma farmacéutica: Jarabe

Indicaciones: Analgésico y Antipirético

Usos:

Tratamiento del dolor de medio a moderado y de la fiebre, incluyendo:

• Cefalea

- Dolor muscular
- Dolor de garganta
- Dolor musculoesquelético
- Fiebre y dolor asociado a la vacunación / inmunización
- Dolor después de procedimientos dentales / extracción dental
- Dolor dental
- Dolor de oído / otalgia
- Dolor y fiebre asociados con infecciones del tracto respiratorio incluyendo gripas y resfriados

Contraindicaciones: El Acetaminofén está contraindicado en personas con historial previo de hipersensibilidad al Acetaminofén o a los excipientes.

Precauciones y advertencias: · Contiene Acetaminofén. No usar con otros productos que contengan Acetaminofén. El uso concomitante con otros productos que contienen Acetaminofén puede conducir a una sobredosis.

- La sobredosis de Acetaminofén puede causar falla hepática lo cual puede requerir un trasplante de hígado o conducir a la muerte.
- Una enfermedad hepática existente incrementa el riesgo de daño hepático relacionado con el Acetaminofén. En pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento.
- Casos de disfunción/falla hepática han sido reportados en pacientes con deficiencia en los niveles de glutatión, como aquellos con desnutrición severa, anoréxicos, con bajo índice de masa corporal, que son grandes consumidores crónicos de alcohol o que tienen sepsis.
- En pacientes con estados de deficiencia de glutatión, el uso de Acetaminofén puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica.
- Este producto contiene ácido benzoico que puede aumentar la ictericia (color amarillento de la piel y los ojos) en neonatos ictericos pre-termino y a término de hasta 8 semanas. Consultar al médico antes de usar este producto.
- Este producto contiene sorbitol, el cual puede causar molestias gastrointestinales y un efecto laxante leve.
- Cada mililitro del jarabe contiene 0.4 g de sorbitol y 3 mg de ácido benzoico.
- Si los síntomas persisten, consultar al médico.
- Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños.

Uso en embarazo y lactancia

Como con el uso de cualquier medicina durante el embarazo o la lactancia, las mujeres deben consultar al médico antes de tomar acetaminofén. Siempre se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia con la duración de **tratamiento más corta.**

El Acetaminofén se excreta en la leche materna, pero no en una cantidad clínicamente significativa a las dosis recomendadas. Los datos disponibles publicados no incluyen una contraindicación durante la lactancia

Reacciones adversas: Muy raras. <1/10.000: Trombocitopenia, anafilaxis, reacciones de hipersensibilidad cutánea que incluyen entre otras, exantema en piel, angioedema, síndrome de Stevens Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica. Broncoespasmo en pacientes sensibles al ácido acetilsalicílico y otros AINE. Disfunción hepática.

Interacciones: El uso regular, diario y prolongado de Acetaminofén puede potencializar el efecto anticoagulante de la warfarina y otras cumarinas, incrementando el riesgo de sangrado; dosis ocasionales no tienen efectos significativos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario: Se administra únicamente por vía oral.

1. Busque la dosis de acuerdo al peso actual del niño (use las edades únicamente como guía).
2. Presione (empuje) fuertemente la tapa de seguridad hacia abajo y sin dejar de presionar, gírela a la izquierda.
3. Mida la cantidad exacta de líquido en la jeringa dosificadora que viene con el producto, la cual esta graduada en mililitros y le permite medir la dosis de acuerdo al peso.
4. Haga que el niño tome el líquido. Si el niño excedió la dosis recomendada, debe acudir inmediatamente al médico.

Edad (meses)	Rango de peso (kg)	Dosis (mL)
1	4.2 - 4.9	1.5
2 - 3	5.0 - 5.9	2.0
4 - 5	6.0 - 6.9	2.5
6 - 8	7.0 - 7.9	2.5
9 - 12	8.0 - 8.9	3.0
13 - 16	9.0 - 9.9	3.5
17 - 21	10.0 - 10.9	3.5

22 - 24	11.0 - 11.9	4.5
---------	-------------	-----

- Bebes de 1 mes a 24 meses de edad: La dosis máxima diaria es de 60 mg/kg la cual debe ser administrada en dosis divididas de 10 mg/kg distribuidas en un periodo de 24 horas.
- No exceder la dosis recomendada.
- No administrar más de 4 dosis en un periodo de 24 horas
- Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas.
- Siempre se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia con la duración de tratamiento más corta.
- No use por más de 3 días sin consultar al médico.
- Bebes menores de 1 mes: no recomendado.
- Tratamiento de la fiebre en bebes de 1 - 3 meses: Si la fiebre persiste por más de 24 horas (4 dosis), consultar con el médico para descartar que la fiebre puede deberse una infección seria
- Fiebre pos vacunaciones para bebes de 1 - 3 meses:
 - o Una dosis única de 10 mg/Kg para el alivio sintomático de la fiebre seguida a la vacunación. Si es requerida una segunda dosis, dejar un espacio de al menos 4 horas entre las dosis. Consultar al médico si la fiebre persiste luego de una segunda dosis.
 - o Es recomendado seguir las guías de práctica clínica local donde estén disponible.

Administrar el producto con el dosificador que viene con el producto, que esta graduado en mililitros; lavarlo secarlo y almacenarlo cuidadosamente con el producto conservando la caja que contiene información importante que debe ser leída.

Sobredosis:

La sobredosificación con Acetaminofén puede causar falla hepática lo cual puede requerir un trasplante de hígado o conducir a la muerte. Se han observado casos de pancreatitis aguda, usualmente con disfunción y toxicidad hepática. En el caso de una sobredosis se requiere manejo médico inmediato, así no se presenten síntomas de sobredosificación.

Si excedió la dosis recomendada o sospecha una sobredosis, acudir inmediatamente al hospital o centro médico aún si el paciente se siente bien o no presenta ningún síntoma, esto debido al riesgo de daño hepático retardado si no se trata.

Antídoto: N-acetilcisteína o Metionina

Condición de venta: Venta Libre

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

- Evaluación farmacológica
- Información para prescribir versión 01 (Junio de 2017) GDS V7.0
- Información para el consumidor versión 01 (Junio de 2017) GDS V7.0

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ajustar la posología propuesta a los conceptos emitidos mediante Acta No. 03 de 2014, numeral 3.6.1., y Acta No. 02 de 2015, numeral 3.1.9.7., ya que supera el límite recomendado de acuerdo a la posología para niños.

3.1.3.2 METREXATO

Expediente : 20121611
Radicado : 2016188362 / 2017095723 / 2017117254
Fecha : 07/07/2017
Interesado : Blau Farmacéutica Colombia S.A.S

Composición: Cada tableta oral contiene 2.5 mg de Metotrexato de sodio

Forma farmacéutica: Tableta oral

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de tumores de trofoblasto, tumores testiculares, coriocarcinoma y mola hidatidiforme y en el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda, Linfosarcoma y psoriasis. Artritis psoriática, y alternativo en artritis reumatoide

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, daño hepático y/o renal, discrasias sanguíneas preexistentes.

Advertencias y precauciones: Precauciones

Generales - El metotrexato tiene potencial de toxicidad seria. La frecuencia y la severidad de los efectos tóxicos pueden estar relacionados con dosis o con la frecuencia de administración, sin embargo en todas las dosis fueron observados efectos adversos. Es necesario hacer acompañamiento a los pacientes con tratamiento con metotrexato. La mayoría de las reacciones adversas es reversible, si son detectadas en el inicio. En la ocurrencia de tales reacciones, la dosis deberá ser reducida o el tratamiento interrumpido, uso de medidas apropiadas, incluyendo el uso de leucovorina cálcica si es necesario. Se la terapia con metotrexato fuera

reiniciada, se debe comenzar con precaución, considerando la necesidad del tratamiento y con especial atención a las posibles recurrencias de toxicidad.

Exámenes de Laboratorio - pacientes en tratamiento deben ser monitoreados para que los efectos tóxicos sean detectados rápidamente. La evaluación previa al tratamiento debe incluir hemograma, conteo de plaquetas, enzimas hepáticas, evaluación de la función renal y rayos X del tórax. En la terapia de artritis reumatoide y soriasis, se recomienda el monitoreo de estos parámetros, con exámenes hematológicos por lo menos una vez por mes, y evaluación de la función renal y hepática cada 1 o 3 meses. No ha sido establecida, la relación entre la alteración en los exámenes de función hepática y fibrosis o cirrosis hepática. Anormalidades transitorias en exámenes de evaluación de la función hepática fueron observadas con frecuencia después a la administración de metotrexato, sin la necesidad para modificar la terapia. Anormalidades persistentes en estos exámenes previo a la nueva dosis y/o disminución de los niveles séricos de albumina pueden ser indicadores de toxicidad seria hepática y requieren evaluación. Si hay sospecha de alteración pulmonar inducida por el metotrexato, puede ser útil la evaluación de la función pulmonar, especialmente si estuvieran disponibles las condiciones necesarias.

Carcinogénesis, mutagénesis y alteración de la fertilidad – no existe ningún estudio controlado en seres humanos en cuanto el riesgo de neoplasia con el metotrexato. Metotrexato fue evaluado en algunos estudios con animales en cuanto el potencial carcinogénico con resultados sin conclusiones. Sin embargo, existe evidencia que el metotrexato causa daño cromosómico en células somáticas de animales y en las células de la médula ósea en seres humanos, la significancia clínica es incierta. La evaluación del potencial carcinogénico del metotrexato es complicada por la contradictoria evidencia del aumento en el riesgo de ciertos tumores en la artritis reumatoide. Previo al tratamiento con metotrexato debe ser evaluado el riesgo en potencial antes del uso del metotrexato como medicamento único o en combinación con otros, especialmente en niños y adultos jóvenes. El metotrexato causa embriotoxicidad, aborto y defectos fetales en seres humanos. Durante el tratamiento o recién terminado, se han reportado alteraciones en la fertilidad, oligoesperma y alteración menstrual en seres humanos.

Uso durante el embarazo – el producto está contraindicado durante el embarazo.

Uso en lactancia – el producto está contraindicado en lactancia

Uso pediátrico – La seguridad y eficacia del uso del producto en niños no han sido establecidas, excepto en la quimioterapia de cáncer.

Toxicidad en el sistema

Gastrointestinal - si se produce vómito, diarrea y estomatitis, que dé lugar a la deshidratación, el metotrexato debe interrumpirse hasta que se produzca la recuperación. El metotrexato debe utilizarse con extrema precaución en los casos de úlcera péptica o colitis ulcerosa.

Hematológico - el metotrexato puede deprimir la hematopoyesis y causar anemia, leucopenia y/o trombocitopenia. En pacientes con neoplasia y deficiencia hematopoyética preexistente, el medicamento debe ser utilizado con precaución. En estudios clínicos controlados en artritis reumatoide (n=128), fueron observados dos casos de leucopenia (leucocitos < 3.000/mm³), seis casos de trombocitopenia (plaquetas < 100.000/mm³) y dos casos de pantocitopenia. En la psoriasis y la artritis reumatoide el metotrexato debe ser interrumpido de inmediato si hay una caída significativa en los recuentos sanguíneos. Los pacientes con granulocitopenia severa y fiebre deben ser evaluados de inmediato y por lo general requieren un tratamiento parenteral de antibióticos de amplio espectro.

Hepáticas - El metotrexato tiene potencial para hepatotoxicidad aguda (elevación de las transaminasas) y crónica (fibrosis y cirrosis). La toxicidad crónica es potencialmente mortal y por lo general se produce después de un uso prolongado (generalmente dos años o más) y después de una dosis total de al menos 1,5 g. En estudios de pacientes con psoriasis, la hepatotoxicidad parecía estar en función de la dosis total acumulada, aumento de alcoholismo, obesidad y vejez. No ha sido determinada la tasa de incidencia exacta y no son conocidas las tasas de progresión y reversibilidad de las lesiones. Se recomienda especial precaución en presencia de daño hepático preexistente o disfunción hepática. Las pruebas de la función hepática, incluyendo la albúmina en suero, se deben realizar periódicamente, antes de cada tratamiento, pero, con frecuencia, cuando hay un desarrollo normal de la fibrosis o cirrosis. Estas lesiones se detectan solamente por biopsia. En la psoriasis, se recomienda la biopsia hepática cuando la dosis total acumulada alcanza 1,5 g. La fibrosis o cirrosis moderada suelen determinar la interrupción del tratamiento; fibrosis leve normalmente sugiere repetición de la biopsia después de 6 meses. Alteraciones histológicas leves, como la esteatosis y la inflamación portal de bajo grado son relativamente comunes antes de la terapia. A pesar de estos cambios leves no suelen ser una razón para evitar o interrumpir el tratamiento, el medicamento debe utilizarse con precaución. La experiencia clínica con alteraciones hepáticas en artritis reumatoide es limitada, los factores de riesgo deben ser prevenidos.

Las pruebas de la función hepática por lo general no predicen con exactitud los cambios histológicos en esta población. No ha sido establecido cuando realizar biopsia hepática en pacientes con artritis reumatoide, tanto en términos de dosis acumulada como en términos de duración del tratamiento. En un ensayo con 217 pacientes con artritis reumatoide fue realizada la biopsia hepática antes y durante el tratamiento (después de una dosis acumulativa de al menos 1500 mg) y en otro

ensayo con 714 pacientes fue realizada la biopsia solamente durante el tratamiento. Fueron diagnosticados 64 casos (7%) de fibrosis, de los cuales 60 eran leves, y 1 (0,1%) de cirrosis. Tinción con reticulina es más sensible en la fase inicial de fibrosis y su uso puede aumentar estos números. Son desconocidos los efectos de un uso más prolongado que pueda aumentar estos riesgos.

Infecciones o estados inmunológicos - El metotrexato debe utilizarse con extrema precaución en presencia de infección activa y por lo general está contraindicado en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia. La inmunización puede ser ineficaz cuando se administra durante la terapia con metotrexato. Generalmente no se recomienda la inmunización con vacunas virales. Hay reportes de infección diseminada por la vacuna después de la inmunización contra la viruela en pacientes sometidos a tratamiento con metotrexato. Hipogammaglobulinemia se ha notificado en raras ocasiones.

Neurológicas - Existen reportes de leucoencefalopatía, especialmente después de la administración intravenosa de metotrexato en pacientes que habían tenido radioterapia del sistema nervioso central. Leucoencefalopatía crónica también se ha reportado en pacientes con osteosarcoma que recibieron altas dosis o repetidamente asociadas a la leucovorina sin radioterapia. La interrupción del metotrexato no siempre resultó en completa recuperación. Un síndrome neurológico agudo transitorio ha sido observado en pacientes tratados con regímenes de dosis altas.

Pulmonares - síntomas pulmonares (especialmente la tos seca) o neumonitis no específica que ocurren durante el tratamiento con metotrexato pueden ser indicativo de una lesión potencialmente peligrosa y requerir la interrupción del tratamiento y una investigación cuidadosa. Aunque clínicamente es variable, el paciente típico con enfermedad pulmonar inducida por metotrexato presenta fiebre, tos, disnea, hipoxemia, y un infiltrado en la radiografía de tórax, debiendo excluir el proceso infeccioso. Esta lesión puede ocurrir con cualquier régimen de dosificación.

Renal - altas dosis de metotrexato pueden causar lesiones renales que conducen a la insuficiencia renal aguda. La nefrotoxicidad se debe principalmente a la precipitación de metotrexato y del metabolito 7-hidroximetotrexato en los túbulos renales. La función renal debe ser evaluada frecuentemente durante el tratamiento con metotrexato.

Otras precauciones - El metotrexato debe utilizarse con extrema precaución en presencia de deficiencias. El metotrexato se difunde lentamente hacia el tercer espacio (por ejemplo, Derrame pleural o ascitis). Esto resulta en una vida media plasmática prolongada y toxicidad inesperada. En pacientes con acumulación

significativa de líquido en el tercer espacio, es aconsejable eliminar el líquido antes del tratamiento y monitorizar los niveles séricos de metotrexato. Lesiones de psoriasis pueden ser agravadas por la exposición concomitante a la radiación ultravioleta. Dermatitis por radiación y quemaduras de sol pueden regresar por el uso de metotrexato.

Advertencias

El uso de metotrexato en dosis alta requiere un especial cuidado. Debido a la posibilidad de reacciones tóxicas graves, el paciente debe ser informado por el médico acerca de los riesgos involucrados y debe ser bajo constante supervisión médica. Han sido reportadas muertes con el uso de metotrexato en el tratamiento de la psoriasis y la artritis reumatoide. En el tratamiento de la psoriasis o la artritis reumatoide, el uso de metotrexato se debe restringir a los pacientes con enfermedad grave, recalcitrante o débiles, que no responden adecuadamente a otras terapias, y sólo cuando se hace el diagnóstico y después de consulta adecuada.

1. Hay informes de que el metotrexato causó la muerte fetal y / o anomalías congénitas. Por lo tanto, no se recomienda para las mujeres que puedan quedar embarazadas, a menos que exista clara evidencia médica que los beneficios esperados superan los riesgos considerados. Pacientes embarazadas con psoriasis o artritis reumatoide no deben recibir metotrexato.
2. El monitoreo periódico de la toxicidad, incluyendo hemograma completo con diferencial, recuento de plaquetas y pruebas de función hepática y renal es parte obligatoria de la terapia con metotrexato. En caso de insuficiencia renal, derrame pleural o ascitis, el seguimiento debe hacerse más seguido.
3. El metotrexato provoca hepatotoxicidad, fibrosis y cirrosis, por lo general, solamente después del uso prolongado. Con frecuencia se observan elevaciones agudas de las enzimas hepáticas; normalmente son transitorias y asintomáticas. La biopsia hepática, después del uso continuo de metotrexato, puede tener cambios histológicos e informes de fibrosis y cirrosis; A menudo, estas últimas lesiones no son precedidas por síntomas o pruebas de función hepática anormal.
4. Enfermedad pulmonar inducida por el metotrexato es una lesión potencialmente peligrosa, que puede ocurrir de forma aguda en cualquier momento durante el tratamiento y ha sido reportada en dosis bajas como 7,5 mg / semana. No siempre es completamente reversible. Los síntomas pulmonares (especialmente la tos seca) pueden requerir la interrupción del tratamiento y una investigación cuidadosa.
5. El metotrexato puede producir mielosupresión grave dando lugar a anemia, leucopenia y / o trombocitopenia.

6. La diarrea y estomatitis ulcerativa requieren la interrupción del tratamiento; Del mismo modo, la enteritis hemorrágica y perforación intestinal puede producirse la muerte.
7. La terapia con metotrexato en pacientes con insuficiencia renal debe realizarse con extrema precaución y en dosis reducidas, debido a que la disfunción renal disminuye la eliminación de metotrexato.
8. La supresión inesperada ósea grave (potencialmente mortal) y la toxicidad gastrointestinal se han reportado con la administración concomitante de metotrexato (generalmente en dosis altas), junto con algunos medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

Reacciones adversas: Las reacciones adversas frecuentemente reportadas en pacientes con artritis reumatoide que afectan el sistema gastrointestinal, incluyen síntomas como la estomatitis ulcerativa, leucopenia, náuseas y malestar abdominal. Otros efectos adversos frecuentemente relatados son malestar general, fatiga, escalofríos, fiebre, mareos y disminución de la resistencia a infección. Otras reacciones adversas que se han relatado con metotrexato se enumeran a continuación por sistema:

- Sistema digestivo - gingivitis, faringitis, estomatitis, anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, hematemesis, melena, hemorragia gastrointestinal y úlceras, enteritis, hepatotoxicidad resultante de atrofia aguda hepática, necrosis, alteración de la grasa, fibrosis periportal o cirrosis hepática.
- Sistema nervioso central - dolor de cabeza, somnolencia, visión borrosa. Afasia, hemiparesia, paresia y convulsiones, han ocurrido después de la administración de metotrexato. Después de dosis bajas, algunos pacientes informaron de sutil disfunción cognitiva transitoria, alteración del estado de ánimo o sensaciones inusuales craneales.
- Sistema pulmonar – Han sido reportadas muertes por neumonitis intersticial y ocasionalmente ha ocurrido enfermedad pulmonar intersticial obstructiva crónica.
- Piel – usualmente han sido relatadas en dosis altas, en quimioterapia antineoplásica. Eritema, prurito, urticaria, fotosensibilidad, alteraciones de pigmentación, alopecia, equimosis, telangiectasia, acné, forunculosis.
- Sistema Urogenital - nefropatía severa o insuficiencia renal, uremia, cistitis, hematuria; ovogénesis o espermatogénesis, oligospermia transitoria, disfunción menstrual, secreción vaginal, infertilidad, aborto, malformación fetal.
- Sangre – usualmente relatadas en dosis altas, en quimioterapia antineoplásica, anemia hipogammaglobulinemia, hemorragia en varios lugares, septicemia.

Otros Reacciones raras fueron relacionadas o atribuidas al uso de metotrexato, tales como infección oportunista, artralgia / mialgia, pérdida de

la libido / impotencia, trastornos metabólicos, diabetes, osteoporosis, y muerte súbita. Dermatitis por radiación y quemaduras de sol pueden retornar con el uso de metotrexato. Se reportaron algunos casos de reacciones anafilácticas.

- Reacciones adversas en estudios doble-ciegos de artritis reumatoide – los reportes de reacciones adversas atribuibles al metotrexato (es decir, menos la tasa de placebo) en estudios doble ciegos de 12 a 18 semanas de pacientes con artritis reumatoide (n=128) tratados con dosis bajas de metotrexato oral (7,5 a 15 mg/semana) son nombradas abajo. Todos los pacientes estaban recibiendo antiinflamatorios no esteroideos concomitantemente, y algunos también recibieron dosis bajas de corticosteroides.

Incidencia mayor del 10%: elevaciones en las pruebas de función hepática (enzimas hepáticas) 15%; náuseas / vómitos 10%. Incidencia de 3% a 10%: estomatitis, trombocitopenia (recuento de plaquetas menor que 100.000 / mm³). Incidencia de 1% a 3%: erupción / prurito / dermatitis; diarrea, alopecia, leucopenia (leucocitos <3000 mm³), pancitopenia, mareos, anorexia e infección. La toxicidad pulmonar no fue observada en estos dos estudios. Por lo tanto, la incidencia es de menos de 2,5%. Histología hepática no ha sido evaluada en estos estudios. Incidencia de menos de 1%: dolor en el pecho, epistaxis, prurito, tinnitus, úlceras vaginales.

Otras reacciones menos comunes fueron disminución de hematocrito, dolor de cabeza, infección del tracto respiratorio superior, artralgia, tos, disuria, molestias oculares, fiebre, sudoración y secreción vaginal.

- Reacciones adversas en psoriasis – no hay estudios controlados recientes con placebo en pacientes con psoriasis. Existen dos informes en la literatura relatando una grande casuística (n = 204, 248) de pacientes con psoriasis tratados con metotrexato. Las dosis variaron hasta 25 mg por semana y el tratamiento fue administrado hasta 4 años. Con excepción de alopecia, fotosensibilidad y quemadura de las lesiones de la piel (cada 3% a 10%), tasas de reacciones adversas en estos informes fueron muy similares a los de los estudios de artritis reumatoide. Lesiones de psoriasis fueron agravadas por la exposición concomitante a la radiación ultravioleta.

Las anormalidades de laboratorio incluyen enzimas hepáticas elevadas, y ocasionalmente, leucopenia.

En general, se considera que la incidencia y la gravedad de los efectos secundarios están relacionados con la dosis de metotrexato

Interacciones: Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) no deben administrarse previo o simultáneamente a altas dosis de metotrexato utilizadas en el tratamiento de osteosarcoma. La administración concomitante de algunos AINEs con altas dosis de metotrexato se ha reportado como responsable de los niveles séricos elevados y prolongados de metotrexato, lo que resulta en la muerte debido a una grave toxicidad gastrointestinal y hematológica. Se debe prestar especial atención cuando los AINEs y los salicilatos se administran concomitantemente con dosis bajas de metotrexato. Hay informes de que estos medicamentos reducen la secreción tubular de metotrexato en modelo animal aumentando su toxicidad. A pesar de las interacciones potenciales, estudios de metotrexato en pacientes con artritis reumatoide normalmente incluyen el uso concomitante y constante de los AINEs, sin problemas aparentes. Sin embargo, se debe considerar que las dosis en artritis reumatoide (7,5 a 15 mg / semana) son más bajas de las utilizadas en el tratamiento de la psoriasis y que dosis altas pueden conducir a toxicidad inesperada. El metotrexato se une parcialmente a la albúmina sérica y puede aumentar la toxicidad en consecuencia del determinado desplazamiento por ciertos medicamentos, tales como salicilatos, fenilbutazona, fenitoína, y sulfonamidas.

El transporte tubular renal también se ve disminuida por el probenecid, salicilatos y los ácidos orgánicos débiles, tales como los AINEs. El uso de metotrexato con estos medicamentos se debe supervisar cuidadosamente. Antibióticos orales, tales como tetraciclina, cloranfenicol y antibióticos de amplio espectro no absorbibles, pueden disminuir la absorción intestinal de metotrexato o interferir con la circulación enterohepática mediante la inhibición de la flora intestinal y el no metabolismo bacteriano del fármaco. Preparados vitamínicos que contienen ácido fólico o derivados de los mismos pueden reducir la respuesta a la administración sistémica del metotrexato. Los estados de deficiencia de folato pueden aumentar la toxicidad del metotrexato. Se ha reportado que trimetoprim / sulfametoxazol han aumentado la depresión de la médula ósea en algunos pacientes que reciben metotrexato, probablemente debido a un efecto antifolato aditivo. Por lo tanto, se debe tener cuidado cuando los AINE, los salicilatos y los fármacos mencionados anteriormente se administran de forma concomitante con metotrexato. En pacientes con artritis reumatoide, han sido incluidos ensayos clínicos controlados con el uso de dosis constantes de los AINEs

Vía de administración: Oral.

Dosificación y grupo etario: Psoriasis y artritis reumatoide - el paciente debe estar plenamente informado acerca de los riesgos involucrados y debe ser bajo constante supervisión médica. Se debe realizar periódicamente la evaluación hematológica, de la función hepática, renal y pulmonar; se debe realizar un examen físico y de laboratorio antes y durante el tratamiento con metotrexato. Se deben realizar medidas apropiadas para evitar acontecimientos durante el

tratamiento con metotrexato. Tanto el médico como el farmacéutico deben enfatizar a los pacientes que la dosis recomendada se administra semanalmente en la artritis reumatoide y que el uso diario equivocado de la dosis puede generar la toxicidad fatal. Todos los esquemas de dosificación deben ser evaluados para cada paciente de forma individual.

Una dosis inicial de prueba puede ser administrada antes de iniciar el esquema estándar de dosificación para detectar cualquier aumento de la sensibilidad a los efectos adversos. Hemograma completo y recuento de plaquetas deben ser evaluados durante 7 a 10 días después del inicio del tratamiento. Depresión máxima de la médula puede ocurrir normalmente entre 7 a 10 días.

Psoriasis – esquemas de dosificación recomendadas para el uso de metotrexato oral:

1) dosis única semanal: 10-25 mg por semana hasta que se alcance una respuesta adecuada.

2) esquema de dosis oral fraccionada: 2,5 mg cada 12 horas por tres dosis. Las dosis en cada uno de los esquemas se pueden ajustar gradualmente para lograr una óptima respuesta clínica; dosis de 30 mg / semana generalmente no debe ser excedida. Después de obtener una óptima respuesta clínica, cada esquema de dosificación debe ser reducido a la menor cantidad de medicamento y con periodos de descanso lo más largos posible. El uso de metotrexato puede permitir el regreso a la terapia tópica convencional, que debe ser fomentada.

Artritis reumatoide - esquemas recomendados de dosis inicial:

1) dosis oral única de 7,5 mg una vez por semana.

2) Posología oral fraccionada de 2,5 mg, cada 12 horas, por tres dosis administradas como un ciclo, una vez por semana. Las dosis pueden ser ajustadas gradualmente para alcanzar una respuesta óptima, sin embargo no deben exceder, normalmente, una dosis semanal total de 20 mg, se es necesario. Una experiencia limitada muestra un aumento significativo en la incidencia y severidad de reacciones tóxicas serias, especialmente depresión medular, con dosis superiores a 20 mg/semana. Una vez alcanzada la respuesta clínica, cada esquema posológico debe ser reducido, para la menor dosis efectiva posible y con el mayor intervalo posible. La respuesta terapéutica normalmente inicia de 3 a 6 semanas y el paciente puede continuar su mejora por otras 12 semanas o más. En pacientes que no respondan al tratamiento, las posologías de cada esquema deben ser aumentadas a 15 mg/semana, después de 6 semanas. Sin embargo, algunos pacientes pueden ser mantenidos en dosis de 2,5 mg/semana. La duración óptima de la terapia es desconocida. Datos limitados disponibles de estudios a largo plazo indican que la mejoría clínica inicial es mantenida por lo

menos 2 años con la terapia de manutención. Cuando el metotrexato es interrumpido, la artritis normalmente empeora dentro de 3 a 6 semanas.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017007061 emitido mediante Acta No. 25 de 2016, numeral 3.2.4 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 2016188362

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto la solicitud realizada requiere ser estudiada junto con el alcance allegado por el interesado mediante radicado número 2017164987 del 14/11/2017 que contiene información adicional, dados los lineamientos para la radicación de trámites

3.1.3.3 DOXILAMINA HIDROGENO SUCCINATO 25 mg

Expediente : 20122123
Radicado : 2017005181 / 2017095876
Fecha : 10/07/2017
Interesado : Galenicum Health Colombia S.A.S

Composición: Cada comprimido recubierto con película contiene 25mg de Doxilamina

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora Recurso de Reposición con el fin de revocar la Resolución No. 2017023455 en el sentido de aprobar la evaluación farmacológica del producto Doxilamina Hidrogeno Succinato 25 mg comprimidos recubiertos a favor de la sociedad Galenicum Health Colombia S.A.S

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora no encuentra que lo aportado en el recurso desvirtue el concepto del Acta No. 08 de 2017, numeral 3.1.2.1. **“...no recomienda la indicación como hipnótico para el producto de la**

referencia dado que Los estudios que anexa de soporte tienen moderado a alto riesgo de sesgo, la variable desenlace fue medida por el propio paciente y el estudio con polisomnografía fue realizado con voluntarios sanos. Adicionalmente, si bien el producto puede tener un ligero efecto sedante, esto no amerita una ampliación de indicaciones como hipnóticos para este grupo de medicamentos (antihistamínicos), teniendo en cuenta las características de los mismos y las recomendaciones de asociaciones científicas internacionales sobre las inconveniencias de su uso en este sentido las cuales ratifican la recomendación de la Sala” , teniendo en cuenta, que por el contrario, a luz del estado del arte no se ha demostrado eficacia ni seguridad en el uso del producto para la indicación propuesta.

3.1.3.4. 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 ratifica el concepto emitido mediante Acta No. 24 de 2016 Primera parte, numeral 3.1.2.1., “...el interesado no se ajustó a lo solicitado en el Acta No. 11 de 2016, numeral 3.1.1.7., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia por cuanto la información clínica presentada en el estudio NAPOLI-1 no ofrece resultados clínicamente relevantes en cuanto a sobrevida global y supervivencia libre de progresión en la indicación. Adicionalmente, de los efectos adversos serios tales como anemia leucopenia, trombocitopenia, diarrea, entre otros. Por último, el análisis comparativo entre la forma liposomal y no liposomal no muestra diferencias relevantes en el estudio presentado (PEP02-MM-398).” en el sentido de recomendar la negación de lo solicitado por cuanto el análisis de los efectos adversos serios grado 3, muestran una gran diferencia del producto de la referencia versus el comparador (76.9% contra 56.6%), lo cual no permite establecer un balance beneficio/ riesgo favorable.

3.1.4 EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA ASOCIACIÓN

3.1.4.1 GYNECONAZOL FAST

Expediente : 20131751
Radicado : 2017113659
Fecha : 10/08/2017
Interesado : Exeltis S.A.S.

Composición: Cada ovulo contiene 200mg de Tioconazole + 300mg de Tinidazole + 123.26 mg + Lidocaine HCl

Forma farmacéutica: Ovulo Vaginal

Indicaciones: Está indicado para el tratamiento de la candidiasis vaginal causada por *Candida albicans*, vaginosis bacteriana causada por *Gardnerella vaginalis* y bacterias anaeróbicas, vaginitis por *Trichomonas*, vaginitis causada por *Trichomonas vaginalis* y para infecciones vaginales mixtas.

Contraindicaciones: Gyneconazol Fast no debe utilizarse:

- En pacientes con hipersensibilidad confirmada a los ingredientes activos o sus derivados.
- Durante el primer trimestre de embarazo.
- Durante el periodo de lactancia.

- En pacientes con trastornos neurológicos orgánicos.
- En pacientes con cuadro actual o antecedentes de discrasia sanguínea.
- Durante el tratamiento no se deben ingerir bebidas alcohólicas.

Precauciones y advertencias: Únicamente para uso intravaginal: no debe ingerirse o aplicarse por otras vías.

Como ocurre con otras sustancias de estructura similar, tinidazol no debe utilizarse en pacientes con cuadro actual o antecedentes de discrasia sanguínea. Puede desarrollarse leucopenia o neutropenia transitorias. En los estudios preclínicos y clínicos no se observaron anomalías hematológicas persistentes.

Se debe advertir a los pacientes de no consumir alcohol durante la terapia y durante al menos 3 días después de finalizado el tratamiento, debido a la posibilidad de reacciones disulfirámicas.

No debe utilizarse en mujeres vírgenes ni en jóvenes que no han madurado sexualmente.

Se debe utilizar cuidadosamente en pacientes con trastornos cardiovasculares.

Los óvulos no deben utilizarse con diafragmas anticonceptivos ni preservativos ya que la base del óvulo puede dañar el caucho.

La lidocaína puede producir trastornos del ritmo cardiaco, dificultad para respirar, coma e incluso la muerte cuando se aplica especialmente sobre superficies cutáneas extensas y bajo oclusión.

Otros productos vaginales (por ejemplo, tampones, duchas o espermicidas) no deben utilizarse concurrentemente durante el tratamiento.

Los compañeros sexuales con *Trichomonas vaginalis* deben tratarse al mismo tiempo

Reacciones adversas: La frecuencia de los eventos adversos listados a continuación se define utilizando la siguiente convención:

Muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy rara ($< 1/10.000$), desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Gyneconazol Fast se tolera muy bien en el área de aplicación.

Los efectos adversos relacionados con la utilización sistémica de los ingredientes activos en Gyneconazol Fast se enumeran a continuación, aunque no se reportan en la administración vaginal. Debido a que las concentraciones en sangre de tinidazol, tioconazol y lidocaína son bajas en la administración intravaginal, se espera que estos efectos adversos se observen muy raramente.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:
Desconocida: leucopenia (transitoria)

Trastornos del sistema inmunológico:
Desconocida: reacciones alérgicas (choque anafiláctico puede observarse en los casos severos).

Trastornos del sistema nervioso:
Frecuentes: debilidad, fatiga, malestar general, cefalea, mareo.
Desconocida: ataxia, coma (rara), confusión (rara), depresión (rara), pérdida de la sensación, somnolencia, insomnio, alteraciones del sueño, ansiedad, psicosis, crisis epilépticas, disartria, agitación, aprehensión, vértigo, neuropatía periférica, convulsión, calambre, superexcitación, desorientación, euforia, alucinaciones, hiperestesia, hipostesia, letargia.

Trastornos cardiacos o vasculares:
Desconocida: arritmia, bradicardia, espasmo arterial, colapso cardiovascular, aumento del umbral del desfibrilador, edema, rubefacción, bloqueo cardiaco, hipotensión, supresión del nodo sinusal.

Trastornos gastrointestinales:
Frecuentes: sabor metálico/amargo en la boca, náuseas, anorexia, pérdida del apetito, flatulencias, dispepsia, calambre abdominal, trastorno epigástrico, vómito, estreñimiento.
Desconocida: dolor abdominal, diarrea, lengua con sarro (rara), estomatitis, decoloración de la lengua, xerostomía, colitis pseudomembranosa.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
Desconocida: prurito, urticaria, edema angioneurótico, erupción cutánea.

Trastornos renales y urinarios:
Frecuente: oscurecimiento de la orina.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:
Desconocida: ardor local, disuria, edema, irritación local, prurito, secreción vaginal, dispareunia, nocturia, dolor vaginal.

Interacciones: Debido a la absorción del tinidazol, las siguientes interacciones pueden observarse si se utiliza concomitantemente con los siguientes medicamentos:

Acenocumarol, anisindiona, dicumarol, fenindiona, fenprocumona, warfarina: aumento del riesgo de hemorragia.

Colestiramina: disminución de la eficacia de tinidazol.

Cimetidina: aumento de la concentración plasmática de tinidazol.

Ciclosporina: aumento de la concentración de ciclosporina.

Disulfiram: síntomas de toxicidad relacionada con el sistema nervioso central (síntomas psicóticos, confusión)

Fluorouracilo: aumento en la concentración plasmática de fluorouracilo y posibles signos de intoxicación por fluorouracilo (granulocitopenia, anemia, trombocitopenia, estomatitis, vómito).

Fosfenitoína: aumento del riesgo de toxicidad de la fenitoína y/o disminución de la concentración plasmática de tinidazol.

Ketoconazol: aumento de la concentración plasmática de tinidazol.

Litio: aumento de la concentración plasmática de litio y signos de toxicidad por litio (debilidad, temblor, polidipsia, confusión).

Fenobarbital: disminución de la concentración plasmática de tinidazol.

Fenitoína: aumento del riesgo de toxicidad por fenitoína y/o disminución de la concentración plasmática de tinidazol.

Rifampina: disminución de la concentración plasmática de tinidazol.

Tacrolimus: aumento de la concentración de tacrolimus.

Inductores/inhibidores de CYP3A4: disminución de la eficacia de tinidazol o aumento del riesgo de reacciones adversas (los inhibidores de CYP3A4 como cimetidina o ketoconazol pueden producir prolongación de las semividas de eliminación de tinidazol, disminución de la depuración plasmática y aumento de la concentración plasmática)

Debido a la absorción del tioconazol, se pueden observar las interacciones indicadas a continuación si se utiliza concomitantemente con los siguientes medicamentos:

Oxycodona: la administración simultánea de tinidazol y oxycodona puede aumentar la concentración plasmática de oxycodona y disminuir la depuración de oxycodona debido a la absorción de tioconazol.

Debido a la absorción de lidocaína, las siguientes interacciones pueden observarse si se utilizan concomitantemente con los medicamentos indicados a continuación:

Propranolol: disminución de la depuración plasmática de lidocaína.

Cimetidina: disminución de la depuración plasmática de lidocaína.

Productos antiarrítmicos: aumento de la toxicidad de lidocaína.

Fenitoína o barbitúricos: disminución de la concentración plasmática de lidocaína.

Vía de administración: Vaginal

Dosificación y Grupo etario: Posología / Frecuencia y duración de la administración:

No utilizar sin consultar al médico. Si no lo recomienda el médico de otra forma, se debe insertar un óvulo en la parte superior de la vagina por la noche durante 3 días.

No se recomienda utilizar dos veces al día de ninguna forma.

No se recomienda la administración de Gyneconazol Fast durante el periodo menstrual debido al deterioro de la eficacia del producto o a las dificultades que se presentan para la administración.

Método de administración:

Únicamente para uso intravaginal. Gyneconazol Fast debe aplicarse en posición de cubito supino, en la parte superior de la vagina.

No debe ingerirse o aplicarse por otras vías.

Información adicional sobre poblaciones especiales:

Insuficiencia renal/hepática:

En pacientes con insuficiencia renal severa no se observaron cambios significativos en los parámetros farmacocinéticos ($\text{CrCL} < 22 \text{ mL/min.}$) de tinidazol. Por tanto, no son necesarios ajustes de la dosis en pacientes con dicha condición.

La depuración de tinidazol aumenta significativamente durante la hemodiálisis y la semivida se reduce de 12 a 4,9 horas. Durante un procedimiento de diálisis de 6 horas, se eliminó 43% del tinidazol disponible. Si tinidazol se va a aplicar antes de la hemodiálisis, se recomienda la administración de media dosis de tinidazol después de la hemodiálisis.

No existen datos disponibles sobre la farmacocinética de tinidazol en pacientes con insuficiencia hepática. La dosis recomendada de tinidazol debe administrarse cuidadosamente en pacientes con insuficiencia hepática.

La semivida de la lidocaína puede prolongarse al doble o más en pacientes con insuficiencia hepática. La insuficiencia hepática no afecta la farmacocinética de la lidocaína, sin embargo, puede aumentar la acumulación de los metabolitos. Los pacientes con insuficiencia hepática y/o renal deben tener en cuenta estas características.

Población pediátrica:

No utilizar en niños menores de 12 años de edad.

Población geriátrica:

En los pacientes adultos mayores de 65 años se administra la misma dosis de los adultos

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017113659

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos que sustenten la asociación, por tanto el interesado debe presentar un estudio comparativo de la asociación versus los componentes por separado. Adicionalmente, la Sala no encuentra

justificación clínica que evidencie la real utilidad de la lidocaína en la asociación presentada. Se requiere que el interesado justifique la inclusión de este principio activo en la asociación y en la indicación propuesta

3.1.4.2 NAT B

Expediente : 20131121
Radicado : 2017106610
Fecha : 28/07/2017
Interesado : RB Pharmaceuticals S.A.S.

Composición: Cada capsula de gelatina blanda contiene:

Vitamina B1	50 mg
Vitamina B2	50 mg
Vitamina B6	50 mg
Vitamina B12	50 mcg
Nicotinamida	50 mg
Calcio Pantotenato	50 mg
Ácido Fólico	100 mg
Colina Bitrato	50 mg
Biotina	50 mcg
Inositol	50 mg

Forma farmacéutica: Cápsula de gelatina blanda

Indicaciones: Nat B es una fórmula de alto contenido de vitamina B indicado como suplemento nutricional.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a algún componente de la fórmula.

Precauciones y advertencias: Debe ser usado con cautela por epilépticos tratados con medicación. Consultar con el médico si se están siguiendo tratamientos para cáncer, psoriasis, artritis reumatoide, hipertensión, epilepsia y SIDA pues algunos de estos medicamentos son antagonistas del ácido fólico.

En caso de embarazo y/o lactancia consultar con el médico. Leer las instrucciones cuidadosamente antes de usar. No usar el producto después de la fecha de expiración. No usar el producto si hubiera algún cambio significativo en la apariencia de la cápsula. Mantener fuera del alcance de los niños

Reacciones adversas: En la literatura científica no se ha descrito ningún tipo de efecto secundario, siempre que el producto se tome según la posología indicada.

Interacciones: La administración conjunta de vitamina B12, junto a ciertos antiseoretos gástricos puede dar lugar a una reducción de la absorción oral de la vitamina. Los antiácidos inhiben la absorción de la vitamina B1. Esta puede aumentar los efectos de las sustancias inhibitorias neuromusculares. El ácido fólico puede interferir con los efectos antifolatos del metotrexato.

Vía de administración: Vía oral

Dosificación y Grupo etario: Para adultos 1 cápsula al día, con alimentos

Condición de venta: Venta Libre

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

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017106610

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora teniendo en cuenta la composición y uso como suplemento alimentario, considera que el producto de la referencia no cumple con los requisitos para ser clasificado como medicamento. Para optar por la clasificación como medicamento deben ajustarse a la definición de medicamento: *“Es aquél preparado farmacéutico obtenido a partir de principios activos, con o sin sustancias auxiliares, presentado bajo forma farmacéutica que se utiliza para la prevención, alivio, diagnóstico, tratamiento, curación o rehabilitación de la enfermedad. Los envases, rótulos, etiquetas y empaques hacen parte integral del medicamento, por cuanto éstos garantizan su calidad, estabilidad y uso adecuado”*. (Decreto 677/1995) Adicionalmente, la Sala aclara que debe existir una indicación explícita en los déficits de vitaminas específicos y allegar los estudios que demuestren la eficacia y seguridad de la actual composición.

3.1.4.3 VITAMINA D + CITRATO DE CALCIO + MAGNESIO

Expediente : 20131647
Radicado : 2017112619
Fecha : 09/08/2017
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición: Cada sobre contiene 2000 UI de Vitamina D + 1500mg de Citrato de Calcio + 80mg de Magnesio.

Forma farmacéutica: Granulado

Indicaciones: Prevención y tratamiento de la osteoporosis en mujeres durante la perimenopausia y la menopausia.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto
- Hipercalcemia y/o hipercalcemia
- Hipervitaminosis D
- Consumo concomitante con sales de aluminio
- Enfermedad hepática aguda
- Insuficiencia renal
- Litiasis renal
- Administración concomitante con ciertos medicamentos
- Cefalea
- Hiperparatiroidismo

Precauciones y advertencias:

- Administrar con precaución en pacientes con HTA, trastornos hepáticos, trastornos renales, diabetes mellitus, migraña severa, lupus eritematoso sistémico. Se deberá hacer vigilancia estricta de función renal, cardíaca y glucosa en pacientes con las enfermedades mencionadas.
- Suspender el tratamiento en caso de presentarse ictericia o deterioro de la función hepática, aumento de la presión arterial o cefalea tipo migrañosa.
- Utilizar con precaución en pacientes con deterioro de la función renal, monitoreando los niveles de calcio y fosfato.
- Debe prescribirse con precaución en pacientes con Sarcoidosis debido a un posible aumento de la forma activa del colecalciferol y de la misma manera se deberán monitorizar los niveles de calcio en suero y orina.
- La asociación de Vitamina D con calcio aumenta la incidencia de cálculos renales, por lo cual se debe tener especial cuidado en pacientes formadores de estos productos.

- No tomar antiácidos que contengan aluminio por lo menos durante 1 hora antes o 2 horas después de consumir el producto.
- No exceder el consumo indicado por su médico. Informar a su médico que consume este producto previo a procesos dentales o quirúrgicos.

Reacciones adversas:

- Ocasionalmente se puede presentar pirosis, náuseas o molestias epigástricas
- Cambios en los hábitos intestinales
- Lesión renal
- La administración crónica de Calcio y Vitamina D podría inducir hipercalcemia y/o hipercalcemia
- Reacciones excepcionales pueden ser prurito, rash y urticaria.

Interacciones:

- La administración del suplemento puede aumentar el riesgo de toxicidad por digitálicos u otros glucósidos cardíacos. En estos casos se requieren controles electrocardiográficos y monitorización médica estricta.
- La absorción gastrointestinal puede reducirse por el tratamiento simultáneo con resinas intercambiadoras de iones como la Colestiramina, hidrocloreto de Colestipol, Orlistat o algunos laxantes como el aceite de Parafina.
- Algunos agentes citotóxicos como la Actinomicina y los antifúngicos imidazólicos interfieren con la actividad de la Vitamina D3 inhibiendo la conversión de 25- hidroxivitamina D a 1,25 dihidroxivitamina D, mediante la enzima renal 25-hidroxivitaminaD-1-hidroxilasa.
- Los diuréticos tiazídicos pueden favorecer la reabsorción tubular de Calcio, por ende, se puede inducir hipercalcemia.
- El citrato de Calcio puede incrementar la absorción de Aluminio desde el tracto gastrointestinal; de ésta manera los pacientes con falla renal que tomen compuestos de Aluminio deberán suspender alguno de los medicamentos.
- El consumo de medicamentos de metabolismo hepático como Ketoconazol y antiepilépticos como Fenitoína, Fenobarbital o Primidona, puede disminuir los niveles séricos y/o los efectos de Vitamina D. Además, la Fenitoína podría reducir la absorción de calcio. Realizar seguimiento médico estricto.
- Resinas de intercambio iónico (Colestiramina, Colestipol): Las resinas de intercambio iónico podrían disminuir la absorción de Vitamina D cuando se administran conjuntamente, existiendo la posibilidad de un fracaso terapéutico. Por consiguiente, se recomienda espaciar la administración de estos compuestos

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Grupo Etario: Mujeres en perimenopausia y menopausia

Administración y Posología: La pauta de administración de Vitamina D3 2000 UI, Citrato de Calcio 1500 mg y Magnesio 80 mg, en gránulos, debe realizarse por vía oral, una vez al día, preferiblemente a la misma hora. Se debe diluir el contenido en un vaso de agua (250 ml) y consumir al instante.

En caso de olvido de una dosis, se deberá tomar lo más pronto posible y continuar según las indicaciones establecidas por su médico

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

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

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 2017112619.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe justificar con estudios clínicos la eficacia y seguridad de la asociación a las concentraciones propuestas para el producto de la referencia.

3.1.4.4 CINNARIZINE + DIMENHYDRINATE

Expediente : 20131735
Radicado : 2017113483
Fecha : 10/08/2017
Interesado : Altadis Farmaceutica S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 20mg de Cinnarizine + 40mg de Dimenhydrinate

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Indicado para el tratamiento de varios tipos de vértigo en adultos, el cual se puede desencadenar por diferentes causas.

Contraindicaciones:

- Tiene menos de 18 años.

- Es alérgico a cinarizina, dimenhidrinato o difenidramina o a cualquiera de los demás ingredientes de este medicamento (enumerados en la sección 6).
- Es alérgico a cualquier otro antihistamínico (como astemizol, clorfeniramina y terfenadina, usados para tratar alergias). No debe usar este medicamento a menos que su médico se lo haya recetado.
- Si sufre de glaucoma de ángulo cerrado (un tipo específico de enfermedad ocular).
- Si tiene epilepsia.
- Si se le ha diagnosticado hipertensión intracraneal (por ejemplo, debido a un tumor).
- Si sufre de alcoholismo.
- Si tiene problemas de próstata y tiene dificultad para orinar.
- Si sufre de insuficiencia hepática o renal.

Precauciones y advertencias: Consulte con su médico o farmacéutico antes de usar si usted sufre de:

- Presión arterial baja o alta,
- Presión ocular elevada,
- Obstrucción intestinal,
- Próstata agrandada,
- Hipertiroidismo,
- Insuficiencia cardíaca,
- Enfermedad de Parkinson.

El uso de Cinarizina y Cimenhidrinato, puede empeorar estas enfermedades. Es posible que sea el medicamento adecuado para usted, pero su médico debe tener en cuenta estos antecedentes

Reacciones adversas:

Al igual que todos los medicamentos, éste puede causar reacciones adversas, aunque no todas las personas las presenten.

Reacciones adversas frecuentes (pueden afectar a 1 de cada 10 personas):

- somnolencia
- boca seca
- cefalea
- dolor de estómago

Estas reacciones son generalmente leves y desaparecen en unos días, incluso si sigue tomando.

Reacciones adversas poco frecuentes (pueden afectar a 1 de cada 100 personas):

- sudoración,

- enrojecimiento de la piel,
- indigestión,
- náuseas (sensación de malestar),
- diarrea,
- nerviosismo,
- calambres,
- pérdida de memoria,
- tinnitus (zumbido en el oído),
- parestesia (hormigueo en las manos o pies),
- temblores.

Reacciones adversas raras (pueden afectar a 1 de cada 1000 personas):

- deficiencia visual,
- reacciones alérgicas (por ejemplo, reacciones cutáneas),
- sensibilidad a la luz,
- dificultad para orinar.

Reacciones adversas muy raras (pueden afectar a 1 de cada 10 000 personas):

- es posible que los recuentos de glóbulos blancos y de plaquetas disminuyan,
- los glóbulos rojos podrían reducirse gravemente, lo que puede causar debilidad y moretones, o aumentar los riesgos de infección.

Si usted sufre de infecciones acompañadas de fiebre y deterioro grave de su salud general, consulte a su médico e infórmele sobre el medicamento.

Otras posibles reacciones (no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles) que pueden ocurrir con este tipo de medicamento incluyen:

- aumento de peso,
- estreñimiento,
- opresión en el pecho,
- ictericia (coloración amarillenta de la piel o del tejido blanco de los ojos causada por problemas del hígado o de la sangre),
- empeoramiento del glaucoma de ángulo cerrado (una enfermedad ocular en la que la presión dentro del ojo aumenta),
- movimientos incontrolables,
- exaltación inusual e inquietud (especialmente en niños),
- reacciones cutáneas graves.

Interacciones:

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría llegar a tomar cualquier otro medicamento.

Cinarizina y Cimenhidrinato puede interactuar con otros medicamentos que esté tomando.

Cinarizina y Cimenhidrinato puede causar cansancio o somnolencia cuando se toma con los siguientes medicamentos:

- barbitúricos (medicamentos que a menudo se toman como sedantes)
- analgésicos narcóticos como la morfina (analgésicos fuertes como la morfina)
- tranquilizantes (un tipo de medicamento utilizado para tratar la depresión y la ansiedad)
- inhibidores de la monoamina oxidasa (utilizados para tratar la depresión y la ansiedad)

Cinarizina y Cimenhidrinato puede aumentar los efectos de los siguientes medicamentos:

- antidepresivos tricíclicos (utilizados para tratar la depresión y la ansiedad)
- atropina (un medicamento que relaja los músculos y que por lo general se utiliza examinar los ojos)
- efedrina (se puede usar para tratar la tos o la congestión nasal)
- procarbazina (medicamento utilizado para tratar algunos tipos de cánceres)
- medicamentos para bajar la presión arterial

Los aminoglucósidos (un tipo de antibiótico) pueden causar daño al oído interno. Si usted toma Cinarizina y Cimenhidrinato, es posible que no se dé cuenta de que el daño está ocurriendo.

No debe tomar Cinarizina y Cimenhidrinato con medicamentos usados para corregir problemas del ritmo cardíaco (antiarrítmicos). Cinarizina y Cimenhidrinato también podría alterar la forma en que la piel reacciona a las pruebas de alergias

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario: La dosis recomendada es un comprimido tres veces al día con algo de líquido después de las comidas. Trague el comprimido entero, no lo mastique. Por lo general, el tratamiento con Cinarizina y Cimenhidrinato durará un máximo de 4 semanas. Su médico le indicará si necesita tomar Cinarizina y Cimenhidrinato por más tiempo.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

referencia: Medicamentos y Alimentos - Invima

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017113483

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora no encuentra justificación farmacológica ni terapéutica para combinar dos principios activos con actividad antihistamínica con riesgo de que se incrementen los efectos adversos, especialmente sedantes, con la asociación propuesta. En atención a que la información allegada corresponde a resúmenes la Sala considera que el interesado debe allegar estudios clínicos comparativos completos que demuestren la eficacia y seguridad en la asociación propuesta.

**3.1.4.5 DOLONEUROBION® GRAGEAS
DOLONEUROBION® FORTE
DOLONEUROBION® RETARD**

Expediente : 20122182
Radicado : 2017006829 / 2017104359
Fecha : 25/07/2017
Interesado : Merck S.A.

Composición: Cada gragea contiene 50mg de Clorhidrato de tiamina + 50mg de Clorhidrato de piridoxina + 0.25mg de Cianocobalamina + 50mg de Diclofenaco sódico

Forma farmacéutica: Grageas

Indicaciones: Dolor lumbar agudo, no asociado a discopatías

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. Policitemia vera. La vitamina B12 no debe ser utilizada en la enfermedad temprana de Leber (atrofia hereditaria del nervio óptico). Úlcera ácido-péptica gastroduodenal. En pacientes cuyos ataques de asma bronquial, urticaria o rinitis aguda son precipitados por el ácido acetilsalicílico o sus derivados.

Discrasias Sanguíneas, estados hemorrágicos o lesiones hepáticas

Precauciones y advertencias: En pacientes con enfermedad cardiovascular, el diclofenaco puede producir retención líquida y trastornos de coagulación. No se recomienda la administración de diclofenaco con otros AINEs. En pacientes

deshidratados aumenta el riesgo de toxicidad renal. Se debe administrar con precaución en pacientes con trastornos renales y hepáticos por constituir las vías de eliminación y metabolismo respectivamente. No se administre durante el embarazo y la lactancia

Reacciones adversas: La administración de megadosis de piridoxina puede producir ciertos síndromes neuropáticos sensoriales, sin embargo los estudios histopatológicos no han demostrado que tales síndromes estén relacionados con algún grado de degeneración neuronal. Cuando se suspende la piridoxina mejora paulatinamente la disfunción neuronal hasta que los pacientes se recuperan por completo. Erupción cutánea y otras reacciones de hipersensibilidad se han reportado. Dolor abdominal, náusea, vómito, diarrea, dispepsia, flatulencia, anorexia. Rara vez hemorragia gastroduodenal, hematemesis, ulceración, perforación, diarrea sanguinolenta. Ocasionalmente colitis ulcerativa o enfermedad de Crohn, gingivoestomatitis, lesiones esofágicas, glositis, estreñimiento.

Interacciones:

La tiamina puede aumentar el efecto de los agentes bloqueadores neuromusculares, desconociéndose su importancia clínica. El fosfato de piridoxal refuerza la descarboxilación periférica de levodopa y reduce su efectividad en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. La administración concomitante de carbidopa con levodopa previene este efecto de la piridoxina. El ácido ascórbico puede destruir cantidades importantes de vitaminas B12 en condiciones in vitro, por lo que esta posibilidad deberá ser considerada cuando se administren grandes dosis de ácido ascórbico de manera concomitante a la vitamina B12 por vía oral. La administración concomitante de cloranfenicol y vitamina B12 puede antagonizar la respuesta hematopoyética de la vitamina. La prednisona aumenta la absorción de vitamina B12. La administración simultánea de diclofenaco con preparados a base de litio o digoxina o con diuréticos ahorradores de potasio, puede elevar las concentraciones plasmáticas de estos fármacos. La utilización concomitante con otros AINES puede incrementar el riesgo de efectos secundarios adversos. Se debe practicar vigilancia estrecha en pacientes tratados con anticoagulantes.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario: Adultos, 3 grageas diarias por 3 días

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017008131 emitido mediante Acta No. 10 de 2017, numeral 3.1.4.2, con el fin de continuar con el proceso de aprobación.

de la evaluación farmacológica de la nueva asociación para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no presenta repuesta satisfactoria al concepto emitido en el Acta No. 10 de 2017, numeral 3.1.4.2., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto puesto que los tres puntos de argumentación del interesado no controvierten el concepto de la Sala como se describe a continuación:

1. El interesado argumenta un bajo riesgo de sesgo en los estudios incluidos en la revisión sistemática de soporte, cuando en las propias tablas de evaluación de los autores que muestran este riesgo, solo uno de los estudios figura con bajo riesgo de sesgo, mientras dos estudios son descritos con riesgo de sesgo poco claro y uno con alto riesgo de sesgo.

Adicionalmente, ninguno de los cuatro estudios incluidos en la revisión sistemática incluye el tratamiento estándar recomendado actualmente a los pacientes, que como lo señala una guía aportada por el interesado (Golob y cols 2014) consiste en “consejos de autocuidado que también pueden incluir la aplicación de calor y la autoeducación con materiales basados en la evidencia”. Al respecto Nice 2016 recomienda tratamiento integral que incluye educación sobre autocuidado, ejercicios, sicoterapia y uso de analgésicos cuando sean necesarios

El no utilizar el tratamiento estándar en los grupos de estudio implica un riesgo de sesgo relacionado con los sesgos de realización y de detección que limita la confianza en el tamaño del efecto y su relevancia clínica, riesgo de sesgo que la herramienta de Cochrane permite en el ítem otros riesgos de sesgo. Este riesgo no fue contemplado por los autores de la revisión sistemática aportada

Sobre la asociación ninguna de las guías consultadas sobre manejo del dolor lumbar (Golob y cols 2014, NICE 2016) incluye el uso de vitaminas de complejo B, ni solas ni en coadministración con diclofenac.

Para fundamentar la calidad de los estudios incluidos el interesado acude a una revisión sistemática (Roelofs PD, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for low back pain: an updated Cochrane review. Spine (Phila Pa 1976). 2008 Jul 15;33(16):1766-74.) en la que identificaron tres de los cuatro estudios incluidos en la revisión aportada como soporte, en

dichos estudios compararon diclofenac más vitaminas del complejo B en dolor lumbar, y calificaron como buena calidad dos de los tres estudios, a pesar de que en dicha revisión expresan:

-“Three studies compared diclofenac with the addition of B vitamins for low back pain, 2 of which were high quality (89,90). All 3 studies were published in German. Two studies included patients with acute low back pain (88,89); 1 included patients with degenerative changes (90). The authors of all 3 studies reported positive results for the combination therapy, although there were no statistically significant differences reported in 2 of these (88,90). The review authors concluded that there is conflicting evidence that an NSAID (diclofenac) plus B vitamins are more effective than diclofenac alone for acute low back pain, and limited evidence that B vitamins do not provide additional effect to an NSAID for chronic degenerative low back pain”

-“NSAIDs plus muscle relaxants or B vitamins do not seem to be more effective than NSAIDs alone”

El interesado considera que incluir estudio de Mibielli publicado en 2009 cambia la apreciación del conjunto de la evidencia previa, en la revisión la Sala no encuentra que se soporte la eficacia y seguridad de la asociación para la indicación propuesta.

2. El interesado argumenta que la variable de desenlace escogida en los estudios (tiempo para suspensión del consumo de diclofenaco) es la más adecuada.

Se precisa que la sala revisó los desenlaces propuestos. Al respecto la Sala se permite aclarar al interesado que el objetivo que señalan las guías de tratamiento es mejorar la calidad de vida y evitar recaídas y cronificación, objetivos que incluyen el alivio del dolor. No se ha establecido sin lugar a dudas la mejor forma de medir la calidad de vida y el alivio del dolor, sin embargo, para efectos de comparaciones y estudios una de las más usadas y recomendadas por los expertos es la escala análogo visual, por ejemplo la Oxford league table of analgesics in acute pain utiliza el alivio del 50% del dolor medido mediante la escala análogo visual. La Sala no desconoce que una de las recomendaciones actuales de las guías es la de disminuir al máximo el uso de AINEs, pero sobre la base de la evaluación y manejo integral que no fue considerado en los estudios en los que el interesado soporta su solicitud, por ejemplo no figura que se identifiquen los factores de riesgo asociados, necesarios.

para orientar el mejor manejo de los pacientes con dolor lumbar agudo o crónico; tampoco mencionan los estudios del manejo concomitante dado a los pacientes en el desarrollo de los estudios. Por tanto la argumentación del interesado en defensa de la reducción de uso de AINEs y disminución de 20 puntos en la escala análoga visual no desestima lo conceptuado por la Sala en cuanto a la variable de desenlace más adecuada en el tratamiento integral de pacientes con dolor lumbar.

3. En su respuesta a la solicitud sobre estudios adicionales, el interesado argumenta que aporta dos revisiones sistemáticas una sobre estudios preclínicos de vitaminas del complejo B y otra sobre estudios clínicos de la combinación propuesta, al respecto:

La calidad metodológica y efectos de los estudios que soportan la revisión sistemática no son suficientes para soportar los beneficios para la indiacción propuesta a la Sala por los motivos expuestos anteriormente, ni están acordes con quienes elaboran las guías de tratamiento con amplio reconocimiento mundial ni a la mayoría de agencias reguladoras, si bien el producto ha sido aceptado en un número importante de países. Adicionalmente, como ya se comentó, el abordaje dado a los pacientes en los estudios no parece representar el abordaje integral recomendado en la actualidad para pacientes con dolor lumbar. La revisión sistemática no considero estos riesgos de sesgo y bien es sabido que una revisión sistemática, por bien realizada que sea no puede superar las limitaciones de la evidencia encontrada.

Adicionalmente, como la Sala se lo ha hecho saber al interesado en varias oportunidades, hasta ahora no existe demostración de la utilidad de las vitaminas del complejo B en el tratamiento del dolor no derivado del déficit de estas vitaminas. Y si bien es cierto que el producto se encuentra en el mercado en algunos países no es menos cierto que en la mayoría de los países del mundo incluidos los de referencia este tipo de producto no se encuentra en el mercado.

3.1.4.6 TIBOLONA + VITAMINA D3

Expediente : 20122296
Radicado : 2017008343 / 2017105219
Fecha : 26/07/2017
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene: Tibolona 2,5 mg, Vitamina D3 (colecalciferol) 1000 UI

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

- Tratamiento de los síntomas presentes en la menopausia.
- Prevención de la pérdida posmenopáusica de la densidad mineral ósea.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.
- Hipercalcemia y/o hipercalcemia.
- Hipervitaminosis D.
- Enfermedad hepática aguda.
- Pacientes con hemorragia uterina anormal no estudiada
- No debe administrarse en el embarazo ni durante el periodo de lactancia.
- Adminístrese con precaución en pacientes con litiasis o insuficiencia renal.

Advertencias y precauciones:

- No se recomienda su administración en pacientes durante la peri menopausia ya que puedes causar irregularidades en la menstruación.
- La Tibolona condiciona menor circulación de HDL, lo que es desfavorable en cuanto puede condicionar una mayor incidencia de eventos adversos de tipo cardiovascular, por tanto, no debe administrarse en pacientes con trastornos lipídicos o factores de riesgo para enfermedad cardiovascular.
- Existe el riesgo de presentar eventos tromboembólicos por lo cual debe administrarse con precaución en pacientes mayores de 65 años con factores de riesgo.
- Es recomendable evitar su uso en pacientes con cáncer de endometrio o seno.
- Administrar con precaución en pacientes con HTA, trastornos hepáticos, trastornos renales, diabetes mellitus, migraña severa, lupus eritematoso sistémico. Se deberá hacer vigilancia estricta de función renal, cardíaca y glucosa en pacientes con las enfermedades correspondientes de base.
- Suspender el tratamiento en caso de presentarse ictericia o deterioro de la función, aumento de la presión arterial o cefalea tipo migrañosa.
- La vitamina D debe ser utilizada con precaución en pacientes con deterioro de la función renal y se debe monitorizar su efecto sobre los niveles de calcio y fosfato.
- La vitamina D debe prescribirse con precaución en pacientes con Sarcoidosis debido a un posible aumento de la forma activa del colecalciferol, también deben monitorizarse los niveles de calcio en suero y orina.

- No hay evidencia clara sobre la relación entre suplementación con vitamina D y la aparición de cálculos renales, aunque dicha relación es plausible especialmente en pacientes con suplementación simultánea de calcio.

Reacciones adversas: Los eventos adversos principalmente reportados con el uso de Tibolona son:

- Leucorrea
- Dolor abdominal
- Aumento de peso
- Sangrado vaginal
- Mastodinia

Sin embargo, el sangrado vaginal y el dolor mamario son significativamente menos comunes con Tibolona que con TRH convencional.

Eventos adversos como hirsutismo y acné son raros.

Eventos adversos reportados en un estudio multicéntrico, aleatorizado, comparativo con placebo, doble ciego, realizado por Swanson S G y colaboradores, con una dosis de Tibolona 2,5 mg diarios, 1,25 mg diarios y placebo, respectivamente:

Cefalea: 13,5% - 13,2% - 9,0%

Infecciones del tracto respiratorio superior: 6,3% - 7,4% - 6,7%

Nauseas: 4,8% - 5,9% - 3,0%

Dolor mamario: 4,8% - 5,1% - 3,7%

Espasmos uterinos: 6,3% - 4,4% - 0,7%

Distensión abdominal: 1,6% - 5,1% - 2,2%

Prurito genital: 3,2% - 5,1% - 0,7%

En relación a la vitamina D, se describen reacciones poco frecuentes ($>1/1000$ a $<1/100$) tales como la hipercalcemia e hipercalciuria y reacciones raras ($>1/10000$ a $<1/1000$) como prurito, rash y urticaria.

Interacciones:

- No debe administrarse Tibolona con otras TRH, y es preferible evitar su uso concomitante con los siguientes medicamentos: Warfarina (ya que potencia su efecto anticoagulante), Rifampicina, Carbamazepina, Primidona, Fenitoína. Barbitúricos y Midazolam.
- El uso concomitante de antiepilépticos (Fenitoína, barbitúricos), glucocorticoides y otros medicamentos inductores de enzimas hepáticas.

pueden reducir el efecto de la Vitamina D3 mediante su inactivación metabólica.

- La administración de Vitamina D3 puede aumentar el riesgo de toxicidad por digitálicos u otros glucósidos cardíacos, en estos casos se requieren controles electrocardiográficos y monitorización médica estricta.
- La absorción gastrointestinal de Vitamina D3 puede reducirse por el tratamiento simultáneo con resinas intercambiadoras de iones como la Colestiramina, hidrocloreuro de Colestipol, Orlistat, o algunos laxantes como el aceite de Parafina.
- Algunos agentes citotóxicos como la Actinomicina y los antifúngicos imidazólicos interfieren con la actividad de la Vitamina D3 inhibiendo la conversión de 25- hidroxivitamina D a 1,25 dihidroxivitamina D, mediante la enzima renal 25-hidroxivitaminaD-1-hidroxilasa.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario: Administración y Posología:

La pauta de administración del Tibolona + Vitamina D3 2,5 mg/1.000 UI oral es una tableta al día, preferiblemente a la misma hora. Se debe ingerir la tableta entera, no se debe masticar.

En caso de olvido de una dosis, se deberá tomar lo más pronto posible.

Grupo etario: Mujeres en estado de menopausia.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora Respuesta al Auto No. 2017008132, emitido mediante Acta No. 10, numeral 3.1.4.1 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación Farmacológica para la nueva asociación.
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 2017008343

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 10, numeral 3.1.4.1., “considera que el interesado debe allegar estudios clínicos con la asociación que permitan hacer un adecuado balance del riesgo beneficio dado que lo presentado se refiere a las propiedades de los principios activos individualmente” ya que para la asociación propuesta la información presentada no describe las características de las pacientes incluidas en los estudios (criterios de inclusión y de exclusión), el tamaño de muestra es de baja casuística considerando la indicación solicitada y es

insuficiente el tiempo de seguimiento de estos estudios por lo tanto la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar la evaluación farmacológica solicitada para esta asociación.

3.1.4.7 REVITEZ

Expediente : 20122157
Radicado : 2017006295
Fecha : 20/01/2017
Interesado : Laboratorios Chalver de Colombia S.A.

Composición: Cada 100g contiene: 2g de Sertaconazol + 2g de Mupirocina + 0.05g Desonida

Forma farmacéutica: Crema Tópica

Indicaciones: Eczemas y dermatitis, en particular aquellas producidas por hongos y/o bacterias sensibles al sertaconazol y mupirocina. También en dermatitis que responden al tratamiento con corticoides tópicos como la Desonida

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a alguno de sus componentes. Afecciones tuberculosas o virales de la piel. No utilizar concomitantemente con una cubierta oclusiva en pacientes con eczema atópico.

No se aplique en los ojos

Precauciones y advertencias: Debe suspenderse el tratamiento si aparecen reacciones indicativas de hipersensibilidad o irritación, Durante el embarazo, particularmente en el primer trimestre, así como durante la lactancia, al igual que todos los productos que contiene corticosteroides, debe usarse sólo cuando la indicación ha sido bien establecida, por periodos cortos y no en superficies amplias. Los niños pueden absorber cantidades proporcionalmente mayores de corticosteroides tópicos y, por lo tanto, ser más susceptibles a la toxicidad sistémica. Los niños pueden presentar una mayor susceptibilidad a la supresión del eje HHS y el síndrome de Cushing inducidos por los corticosteroides tópicos, en comparación con los adultos, debido a la existencia de una mayor zona de piel en relación con el peso corporal

Reacciones adversas: Mupirocina y Sertaconazol: Los efectos adversos son poco frecuentes y generalmente leves durante el tratamiento. Las reacciones adversas más frecuentes después de la administración tópica son irritación de la piel (ardor, escozor o dolor) y prurito.

Desonida: Las siguientes reacciones adversas locales se han registrado con poca frecuencia: ardor, picazón, irritación, sequedad, foliculitis, hipertrichosis, erupciones en forma de acné, maceración de la piel, infecciones secundarias, atrofia de la piel, estrías y erupción miliar

Interacciones: Ninguna conocida

Vía de administración: Tópica

Dosificación y Grupo etario: Niños y Adultos. Aplicar 1 a 2 veces al día

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017007062 emitido mediante Acta No. 08 de 2017, numeral 3.1.4.1 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017098748

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria (no alegaron los estudios solicitados) al concepto del Acta No. 08 de 2017, numeral 3.1.4.1., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia ya que si bien es cierto que existe una norma farmacológica, citada por el interesado que acepta la combinación de los tres activos como el propuesto, la Sala considera que debe presentarse sustentación de su utilidad, maxime si se tiene en cuenta que hay compuestos similares, razón de más por la que debe presentar los estudios comparativos con ellos para demostrar su eficacia y seguridad.

3.1.4.8 MOMATE AZ AEROSOL NASAL

Expediente : 20112248
Radicado : 2016097486 / 2017017098 / 2017052345
Fecha : 18/04/2017
Interesado : Glenmark Pharmaceuticals Limited
Fabricante : Glenmark Pharmaceuticals Colombia SAS

Composición: Cada puff o pulverización de aerosol nasal contiene furoato de mometasona 50 µg + azelastina 140 µg

Forma farmacéutica: Aerosol nasal

Indicaciones: Alivio de los síntomas asociados con la rinitis alérgica

Contraindicaciones: Alergia a la azelastina clorhidrato o al Furoato de Mometasona o cualquiera de los demás componentes; Infección no tratada en la nariz y Cirugía en la nariz o lesiones recientes en la nariz

Precauciones y advertencias: Tuberculosis; Cualquier infección; Fibrosis quística; Contacto con personas con sarampión o varicela; Infección de la nariz o la garganta; Irritación persistente de la nariz o de la garganta; Picor o irritación en los ojos; No se recomienda para niños menores de 12 años de edad; Cuando se usa durante mucho tiempo puede hacer que los niños y los adolescentes crezcan más lentamente; Embarazo y lactancia y Conducción y uso de máquinas.

Reacciones Adversas: Dolor de cabeza y disgeusia; Somnolencia, letargo, náuseas, dispepsia y estornudos; Sabor desagradable en la boca; Irritación leve de la parte interna de la nariz (escozor, picor) estornudos y epistaxis; Reacciones de hipersensibilidad (como erupción cutánea, prurito, urticaria); Reacciones de hipersensibilidad inmediata (alérgicas): hinchazón de la cara, la lengua o la garganta; Dificultad al tragar; Urticaria y Sibilancias o dificultad para respirar Estornudos

Interacciones: No se han estudiado interacciones específicas.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos y adolescentes de 12 años o más:

La dosis recomendada es una pulverización o puff en cada fosa nasal dos veces al día

Población pediátrica:

El aerosol nasal de mometasona y azelastina no se recomienda para uso en niños menores de 12 años de edad dado que no se han establecido la seguridad y la eficacia en este grupo de edad.

Pacientes con insuficiencia renal:

No se necesita ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina >79 ml/min). Para pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (depuración de creatinina < 79 ml/min, >10ml/min), este producto debe ser usado con precaución y bajo estricta supervisión médica.

Pacientes con insuficiencia hepática:

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Vía de administración: Intranasal

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora Alcance al radicado No. 2016097486 en el sentido de allegar información científica reciente con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Prospecto para el paciente versión julio de 2016
- Información para prescribir versión julio de 2016

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que la información allegada incluido el alcance no permite desvirtuar el concepto por tanto ratifica el Acta No. 12 de 2017, 3.1.4.3., “...*Revisora recomienda negar el producto de la referencia, debido a que la información allegada no es suficiente para desvirtuar el concepto de la Sala en el sentido de que el tiempo de seguimiento fue muy corto y abierto.*”, por tanto ratifica la recomendación de negar la evaluación farmacológica del producto de la referencia.

3.1.5 EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA FORMA FARMACÉUTICA

3.1.5.1 ANALPER GRIP NOCHE

Expediente : 20130942
Radicado : 2017104834
Fecha : 26/07/2017
Interesado : Laboratorios La Santé S.A

Composición: Cada cápsula dura con contenido líquido contiene 400mg de Ibuprofeno + 25mg de difenhidramina clorhidrato + 10mg de Fenilefrina

Forma farmacéutica: Cápsula dura con contenido líquido

Indicaciones: Tratamiento sintomático del resfriado común

Contraindicaciones:

- Reacciones alérgicas a la Fenilefrina, Difenhidramina y antihistamínicos similares; al Ibuprofeno, a los salicilatos u otros antiinflamatorios no esteroideos (aínes) o a cualquier otro componente del producto.
- Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico.
- Historia previa o actual de úlcera gastrointestinal (péptica o duodenal), sangrado gastrointestinal y enfermedad ácido péptica
- Insuficiencia hepática severa
- Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30ml/min).
- No administrar durante el tercer trimestre de embarazo.
- No administre este producto si está usando otro producto que contenga difenhidramina o cualquier otro antihistamínico.
- No administrar en menores de 12 años de edad
- No se administre durante el embarazo ni el período de lactancia.
- Tratamiento del dolor perioperatorio en el escenario de cirugía de injerto/implante para derivación coronaria (CABG).

Precauciones y advertencias:

- Manténgase fuera del alcance de los niños; no exceda la dosis recomendada.
- La administración concomitante con ácido acetilsalicílico aumenta el riesgo de úlcera gastro-intestinal y complicaciones relacionadas.
- Adminístrese con precaución en pacientes hipertensos, con enfermedad cardiovascular con o sin arritmia, enfermedad cerebrovascular o síndrome orgánico cerebral; hipertiroides o con hipereplasia prostática benigna
- La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares.
- La administración de éste medicamento en dosis excesivas o por períodos prolongados puede ocasionar lesiones hepáticas o renales graves. Si los síntomas persisten y no se observa mejoría después de 2 a 3 días con el uso de este medicamento, suspenda su administración y consulte al médico.
- Si usted padece de hipertensión arterial, enfermedad tiroidea o cardíaca, insuficiencia hepática o renal, o es mayor de 60 años consulte al médico antes de usar este medicamento.
- Suspenda la administración y consulte a su médico si nota una reacción alérgica como: enrojecimiento de la piel, rash o ampollas, si presenta vómito con sangre, sangre en las heces o heces negras; consulte a su médico antes de administrar este medicamento si usted tiene un problema para respirar o una enfermedad pulmonar crónica (como enfisema, bronquitis crónica o asma); una enfermedad del corazón, cirrosis hepática, hipertensión, una enfermedad renal, glaucoma, dificultad para orinar debido a un

agrandamiento de la próstata (hipertrofia prostática), o si está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo (aíne).

- Este medicamento puede causar somnolencia. tenga precaución si conduce vehículos, si opera maquinaria o si realiza actividades que requieran un estado de ánimo vigilante.
- En caso de sobredosificación accidental, discontinuar la administración y consultar para asistencia médica inmediata.
- Si ha tomado un medicamento inhibidor de la monoaminooxidasa (IMAO) durante las últimas dos semanas (los IMAO incluyen ciertos medicamentos utilizados para tratar la depresión, condiciones psiquiátricas o emocionales o enfermedad de Parkinson); si no está seguro si su medicamento contiene un IMAO consulte con su médico.
- La fenilefrina puede presentar bradicardia refleja y efectos sobre el sistema nervioso central.

Reacciones adversas:

Para el ibuprofeno

- Gastrointestinales: dolor epigástrico, ardor epigástrico, diarrea, náusea, dolor abdominal, disminución del apetito, dispepsia.
- Cardiovasculares: edema
- Sistema Nervioso Central: cefalea, mareo, nerviosismo
- Dermatológicas: rash cutáneo, prurito
- Hematológicos: anemia, discrasias sanguíneas.
- Hepáticas: hepatotoxicidad por sobredosis.
- Renales: nefrotoxicidad por sobredosis, nefropatía analgésica.
- Metabólicas y endocrinas: retención de líquidos.

Para la difenhidramina

- Cardiovasculares: extrasístoles, hipotensión, palpitaciones, taquicardia.
- Sistema nervioso central: somnolencia o sedación, ataxia, confusión, cefalea, mareo, nerviosismo, fatiga, irritabilidad, euforia.
- Dermatológicas: diaforesis, rash cutáneo.
- Gastrointestinales: anorexia, sequedad de mucosas, malestar epigástrico, náusea, diarrea, dolor abdominal.
- Urinarias: dificultad para orinar, retención de orina.
- Respiratorias: congestión nasal, sibilancias, secreción bronquial.
- Oftálmicas: diplopía, visión borrosa.

Para la fenilefrina

- Sistema nervioso central: ansiedad, mareo, cefalea, insomnio, nerviosismo, excitabilidad, parestesias.

- Cardiovasculares: arritmias, hipertensión, exacerbación de anginas, vasoconstricción periférica, palidez, disminución del gasto cardiaco, isquemia, bradicardia refleja, empeoramiento de falla cardiaca.
- Dermatológicas: prurito, palidez, piloerección.
- Gastrointestinales: malestar epigástrico, náusea, diarrea, dolor abdominal
- Urinarias: disminución de la producción de orina.
- Oftálmicas: visión borrosa.

Interacciones:

Para el ibuprofeno

- Evítese el uso concomitante con aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos por potencialización de los efectos secundarios de los medicamentos de este grupo.
- Puede potencializar el efecto anticoagulante de la warfina y otras cumarinas, incrementando el riesgo de sangrado.
- Ibuprofeno puede disminuir los efectos de los antihipertensivos, de los diuréticos y del imatinib.
-
- Para la difenhidramina.
- Evite el uso concomitante con sedantes o tranquilizantes ya que estos pueden aumentar la somnolencia.
- si ha tomado recientemente medicamentos antihipertensivos o simpaticomiméticos, u otro medicamento o si ha consumido bebidas alcohólicas ya que estas pueden aumentar la somnolencia.
- Evítese el uso concomitante con los siguientes medicamentos: azelastina nasal, ipratropio oral o inhalado, levosulpirida, tiotropio.
- La difenhidramina puede incrementar los efectos farmacológicos del alcohol
- La difenhidramina puede disminuir los efectos farmacológicos de los siguientes medicamentos: inhibidores de la acetilcolinesterasa, betahistina, codeína, agentes procinéticos, levosulpiride.
- Para la fenilefrina.
- Evítese el uso concomitante con los siguientes medicamentos: derivados del ergot, inhibidores de la MAO.
- La fenilefrina puede incrementar los efectos farmacológicos de los simpaticomiméticos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario: Adultos y niños mayores de 12 años: Tomar 1 capsula dura con contenido cada 24 horas en la noche.

Condición de venta: Sin Fórmula Médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos 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 la evaluación farmacológica del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada cápsula dura con contenido líquido contiene 400mg de Ibuprofeno + 25mg de difenhidramina clorhidrato + 10mg de Fenilefrina

Forma farmacéutica: Cápsula dura con contenido líquido

Indicaciones: Tratamiento sintomático del resfriado común

Contraindicaciones:

- Reacciones alérgicas a la Fenilefrina, Difenhidramina y antihistamínicos similares; al Ibuprofeno, a los salicilatos u otros antiinflamatorios no esteroideos (aínes) o a cualquier otro componente del producto.
- Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico.
- Historia previa o actual de úlcera gastrointestinal (péptica o duodenal), sangrado gastrointestinal y enfermedad ácido péptica
- Insuficiencia hepática severa
- Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30ml/min).
- No administrar durante el tercer trimestre de embarazo.
- No administre este producto si está usando otro producto que contenga difenhidramina o cualquier otro antihistamínico.
- No administrar en menores de 12 años de edad
- No se administre durante el embarazo ni el período de lactancia.
- Tratamiento del dolor perioperatorio en el escenario de cirugía de injerto/implante para derivación coronaria (CABG).

Precauciones y advertencias:

- Manténgase fuera del alcance de los niños; no exceda la dosis recomendada.
- La administración concomitante con ácido acetilsalicílico aumenta el riesgo de úlcera gastro-intestinal y complicaciones relacionadas.
- Adminístrese con precaución en pacientes hipertensos, con enfermedad cardiovascular con o sin arritmia, enfermedad cerebrovascular o síndrome orgánico cerebral; hipertiroideos o con hipleplasia prostática benigna

- La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares.
- La administración de éste medicamento en dosis excesivas o por períodos prolongados puede ocasionar lesiones hepáticas o renales graves. Si los síntomas persisten y no se observa mejoría después de 2 a 3 días con el uso de este medicamento, suspenda su administración y consulte al médico.
- Si usted padece de hipertensión arterial, enfermedad tiroidea o cardiaca, insuficiencia hepática o renal, o es mayor de 60 años consulte al médico antes de usar este medicamento.
- Suspenda la administración y consulte a su médico si nota una reacción alérgica como: enrojecimiento de la piel, rash o ampollas, si presenta vómito con sangre, sangre en las heces o heces negras; consulte a su médico antes de administrar este medicamento si usted tiene un problema para respirar o una enfermedad pulmonar crónica (como enfisema, bronquitis crónica o asma); una enfermedad del corazón, cirrosis hepática, hipertensión, una enfermedad renal, glaucoma, dificultad para orinar debido a un agrandamiento de la próstata (hipertrofia prostática), o si está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo (aíne).
- Este medicamento puede causar somnolencia. tenga precaución si conduce vehículos, si opera maquinaria o si realiza actividades que requieran un estado de ánimo vigilante.
- En caso de sobredosificación accidental, discontinuar la administración y consultar para asistencia médica inmediata.
- Si ha tomado un medicamento inhibidor de la monoaminooxidasa (IMAO) durante las últimas dos semanas (los IMAO incluyen ciertos medicamentos utilizados para tratar la depresión, condiciones psiquiátricas o emocionales o enfermedad de Parkinson); si no está seguro si su medicamento contiene un IMAO consulte con su médico.
- La fenilefrina puede presentar bradicardia refleja y efectos sobre el sistema nervioso central.

Reacciones adversas:

Para el ibuprofeno

- **Gastrointestinales:** dolor epigástrico, ardor epigástrico, diarrea, náusea, dolor abdominal, disminución del apetito, dispepsia.
- **Cardiovasculares:** edema
- **Sistema Nervioso Central:** cefalea, mareo, nerviosismo
- **Dermatológicas:** rash cutáneo, prurito
- **Hematológicos:** anemia, discrasias sanguíneas.

Hepáticas: hepatotoxicidad por sobredosis.

Renales: nefrotoxicidad por sobredosis, nefropatía analgésica.

- Metabólicas y endocrinas: retención de líquidos.

Para la difenhidramina

- Cardiovasculares: extrasístoles, hipotensión, palpitaciones, taquicardia.
- Sistema nervioso central: somnolencia o sedación, ataxia, confusión, cefalea, mareo, nerviosismo, fatiga, irritabilidad, euforia.
- Dermatológicas: diaforesis, rash cutáneo.
- Gastrointestinales: anorexia, sequedad de mucosas, malestar epigástrico, náusea, diarrea, dolor abdominal.
- Urinarias: dificultad para orinar, retención de orina.
- Respiratorias: congestión nasal, sibilancias, secreción bronquial.
- Oftálmicas: diplopía, visión borrosa.

Para la fenilefrina

- Sistema nervioso central: ansiedad, mareo, cefalea, insomnio, nerviosismo, excitabilidad, parestesias.
- Cardiovasculares: arritmias, hipertensión, exacerbación de anginas, vasoconstricción periférica, palidez, disminución del gasto cardiaco, isquemia, bradicardia refleja, empeoramiento de falla cardiaca.
- Dermatológicas: prurito, palidez, piloerección.
- Gastrointestinales: malestar epigástrico, náusea, diarrea, dolor abdominal
- Urinarias: disminución de la producción de orina.
- Oftálmicas: visión borrosa.

Interacciones:

Para el ibuprofeno

- Evítese el uso concomitante con aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos por potencialización de los efectos secundarios de los medicamentos de este grupo.
- Puede potencializar el efecto anticoagulante de la warfina y otras cumarinas, incrementando el riesgo de sangrado.
- Ibuprofeno puede disminuir los efectos de los antihipertensivos, de los diuréticos y del imatinib.

Para la difenhidramina.

- Evite el uso concomitante con sedantes o tranquilizantes ya que estos pueden aumentar la somnolencia.
- si ha tomado recientemente medicamentos antihipertensivos o simpaticométicos, u otro medicamento o si ha consumido bebidas alcohólicas ya que estas pueden aumentar la somnolencia.

Evítese el uso concomitante con los siguientes medicamentos: azelastina nasal, ipratropio oral o inhalado, levosulpirida, tiotropio.

- La difenhidramina puede incrementar los efectos farmacológicos del alcohol
- La difenhidramina puede disminuir los efectos farmacológicos de los siguientes medicamentos: inhibidores de la acetilcolinesterasa, betahistina, codeína, agentes procinéticos, levosulpiride.
- Para la fenilefrina.
- Evítese el uso concomitante con los siguientes medicamentos: derivados del ergot, inhibidores de la MAO.
- La fenilefrina puede incrementar los efectos farmacológicos de los simpaticomiméticos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario: Adultos y niños mayores de 12 años: Tomar 1 capsula dura con contenido cada 24 horas en la noche.

Condición de venta: Sin Fórmula Médica

Norma farmacológica: 16.6.0.0.N10

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

3.1.5.2 DESLER-M TABLETAS MASTICABLES

Expediente : 20123395
Radicado : 2017020727 / 2017110168
Fecha : 03/08/2017
Interesado : Galeno Quimica S.A.

Composición:

Cada tableta masticable contiene:
Montelukast 5 mg + Desloratadina 2.5 mg
Montelukast 4 mg + Desloratadina 1.25 mg

Cada sachet contiene granulado:
Montelukast 4 mg + Desloratadina 1.25 mg

Forma farmacéutica:

Tableta masticable
Granulado

Indicaciones: Tratamiento de la rinitis alérgica: está indicado, para el alivio de los síntomas nasales y no-nasales, diurnos y nocturnos, de la rinitis alérgica (estacional y perenne).

Contraindicaciones:

- Pacientes con hipersensibilidad al montelukast u otros antileucotrienos, a la desloratadina, loratadina o a cualquier otro componente del medicamento.
- Pacientes con daño hepático severo por el posible riesgo de una menor depuración de los principios activos.
- Embarazo, lactancia

Precauciones y advertencias:

Precauciones.

- Si con el consumo de este medicamento se observan cambios de humor, agresividad, irritabilidad, alteraciones del sueño, depresión e ideación suicida, suspenda el medicamento y comuníquese inmediatamente con el médico tratante.

Advertencias.

- El uso de montelukast ha sido asociado a la aparición del síndrome de Churg-Strauss, el cual posiblemente está relacionado con la disminución o supresión del uso de esteroides. Aunque no se ha establecido una relación causal con el antagonismo de los receptores de leucotrienos, se recomienda precaución y supervisión clínica apropiada en pacientes que estén recibiendo montelukast y estén siendo tratados con corticosteroides.
- Este medicamento no debe usarse concomitantemente con otros productos que contengan los mismos ingredientes activos, montelukast, desloratadina, loratadina u otros antihistamínicos sistémicos

Reacciones adversas:

- Durante los ensayos clínicos en los que se ha utilizado la combinación Montelukast + Desloratadina, el principal efecto adverso reportado ha sido cefalea en un 1.5%
- Otras reacciones adversas poco comunes (<1%) reportadas durante los estudios clínicos en pacientes con rinitis alérgica fueron: somnolencia, sed, letargo, dolor de cabeza, tos, molestia nasal, sequedad nasal, diarrea, irritabilidad, dolor faringolaríngeo, dispepsia, vómito, mareo, boca seca, náusea, fatiga, anorexia e insomnio, todos estos efectos han sido de intensidad leve y con incidencia similar al placebo.

Interacciones:

Interacciones del montelukast:

- El fenobarbital disminuye el área bajo la curva del montelukast en más o menos un 40% después de una dosis oral de 10 mg de montelukast. No se recomienda ajuste de la dosificación de montelukast. Es razonable emplear monitoreo clínico apropiado cuando se coadministran inductores potentes de las enzimas del citocromo P-450, como el fenobarbital o la rifampicina con montelukast.
- La coadministración de montelukast con itraconazol resulta en un aumento no significativo en la exposición sistémica de montelukast.
- Montelukast no produce cambios clínicamente significativos en la farmacocinética de la teofilina ni de la warfarina. No se han detectado cambios en la excreción urinaria de digoxina o sobre el perfil plasmático de la terfenadina o fexofenadina, su metabolito carboxilato, y no prolongó el intervalo QTc después de la administración concomitante con terfenadina 60 mg dos veces al día.
- Montelukast no produjo ninguna alteración sobre las concentraciones plasmáticas de un anticonceptivo oral que contiene 1 mg noretrindona/35 µg de etinilestradiol; de igual forma no causa cambios clínicamente significativos en los perfiles plasmáticos de prednisona o prednisolona.
- Montelukast no inhibe el CYP2C8 in vivo, por lo que no se prevén alteraciones en el metabolismo de fármacos metabolizados por esta vía enzimática (por ejemplo, paclitaxel, rosiglitazona y repaglinida). Con base en estudios in vitro se ha podido demostrar que el montelukast no inhibe los citocromos P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19, o 2D6.

Interacciones de la desloratadina:

- La azitromicina, así como la eritromicina, la fluoxetina, el ketoconazol la cimetidina y el jugo de toronja incrementan las concentraciones séricas de la desloratadina y de su metabolito activo; sin embargo, estos cambios carecen de importancia clínica o sobre los signos físicos o bioquímicos

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

- Niños mayores de 6 meses hasta 5 años: la dosis recomendada es de una tableta masticable (montelukast 4 mg + desloratadina 1.25 mg) una vez al día, administrada en la noche.
- Niños de 6 años a 12 años: la dosis recomendada es de una tableta masticable (montelukast 5 mg + desloratadina 2.5 mg) una vez al día, administrada en la noche.

- El tiempo de administración debe ser individualizado en pacientes con rinitis alérgica para ajustar las necesidades del paciente

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta la Auto No. 2017008954 emitido mediante Acta No. 10 de 2017, numeral 3.1.5.4, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 10 de 2017, numeral 3.1.5.4, *“considera que el interesado debe allegar estudios clínicos con la asociación en el grupo etario propuesto (menores de dos años) dado que el interesado presenta información de los principios activos por separado.”*, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia dado que el interesado no allegó los estudios clínicos requeridos en el grupo etario propuesto.

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

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

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

Forma farmacéutica: Granulado recubierto en sobre

Indicaciones: Levetiracetam Juste está indicado como monoterapia en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en

adultos y adolescentes mayores de 16 años con un nuevo diagnóstico de epilepsia.

Levetiracetam Juste está indicado como terapia concomitante:

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

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

Precauciones y Advertencias:

Insuficiencia renal:

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

Suicidio:

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

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

Población pediátrica:

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

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

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

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

Lista tabulada de reacciones adversas

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

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia			
	Muy frecuente	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	---	---	Infección
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	---	---	Trombocitopenia, leucopenia	Pancitopenia, neutropenia,

				agranulocitosis
<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 ¹ , insomnio, nerviosismo/irritabilidad	Intento de suicidio ¹ , ideación suicida, alteraciones psicóticas ¹ , 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 ¹ , alteración de la atención	Coreoatetosis, discinesia, hipercinesia
<u>Trastornos oculares</u>	---	---	Diplopía, visión borrosa	---
<u>Trastornos del oído y del laberinto</u>	---	Vértigo	---	---
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>	---	Tos	---	---
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	---	Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, vómitos, náuseas	---	Pancreatitis
<u>Trastornos hepatobiliares</u>	---	---	Pruebas anormales de la función hepática	Fallo hepático, hepatitis

<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>	---	Rash	Alopecia 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 de 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	---	500 a 1.000 mg

renal terminal bajo diálisis ⁽¹⁾		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.

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

Expediente : 20111854
Radicado : 2016092079/2017022135

Fecha : 20/02/2017
Interesado : Stendhal Colombia S.A.S.
Fabricante : Catalent Pharma Solutions, LLC

Composición:

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

Forma farmacéutica: Cápsulas de liberación prolongada

Indicaciones:

- Crisis epilépticas de inicio parcial y tónico-clónicas generalizadas:
Las cápsulas de Relivian XR® (topiramato) de liberación prolongada están indicadas como monoterapia inicial en pacientes de 10 años de edad y mayores con crisis epilépticas de inicio parcial o tónico-clónicas generalizadas y como terapia adyuvante en pacientes de 6 años de edad y mayores con crisis epilépticas de inicio parcial o tónico-clónicas generalizadas. No se ha establecido la seguridad ni la efectividad en pacientes en quienes se haya cambiado a la monoterapia desde un esquema anterior con otros fármacos anticonvulsivos.
- Síndrome de Lennox-Gastaut:
Las cápsulas Relivian XR® (topiramato) de liberación prolongada están indicadas como tratamiento adyuvante en pacientes de 6 años de edad y mayores con crisis epilépticas asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut
- Migraña:
Relivian XR® (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
- Hipotermia con uso concomitante de ácido valproico
- Parestesia
- Interacción con otros depresores del SNC
- Defectos del campo visual

Reacciones Adversas:

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

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

Los datos descritos en las siguientes secciones se obtuvieron mediante el uso de tabletas de topiramato de liberación inmediata en estudios de pacientes con epilepsia. Relivian XR® no se ha probado en ningún estudio clínico de fase III,

aleatorizado, controlado por placebo en la población de pacientes con epilepsia. Sin embargo, se espera que Relivian XR® produzca un perfil de reacción adversa similar a topiramato de liberación inmediata.

Experiencia en estudios clínicos

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

Reacciones adversas observadas en estudios de monoterapia

Adultos de 17 años de edad en adelante

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

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

Pacientes pediátricos de 10 a 16 años de edad

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

Aproximadamente, el 12% de 57 pacientes pediátricos en el grupo de 400 mg al día que recibieron topiramato como monoterapia en la terapia discontinuada 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

Sistema corporal/ Reacción adversa	Dosificación de topiramato de liberación inmediata (mg / día	
	50 (n =160)	400 (n=159)
Reflujo gastroesofágico	1	2
Trastorno del sistema hepático y biliar		
Incremento de gamma-GT	1	3
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Disminución de peso	6	16
Trastornos psiquiátricos		
Somnolencia	9	15
Anorexia	4	14
Dificultad con la memoriaNOS	5	10
Insomnio	8	9
Depresión	7	9
Problemas de atención/concentrac ión	7	8
Ansiedad	4	6
Aletargamiento psicomotor	3	5
Problemas de estado de ánimo	2	5
Confusión	3	4
Problemas cognitivosNOS	1	4
Disminución de la libido	0	3

Sistema corporal/ Reacción adversa	Dosificación de topiramato de liberación inmediata (mg / día	
	50 (n =160)	400 (n=159)
Trastornos reproductivos, pacientes del sexo femenino		
Hemorragia vaginal	0	3
Trastornos de los eritrocitos		
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		

Sistema corporal/ Reacción adversa	Dosificación de topiramato de liberación inmediata (mg / día	
	50 (n =160)	400 (n=159)
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

Sistema corporal/ Reacción adversa	Dosis de topiramato de liberación inmediata (mg/día)	
	50 (n =57)	400 (n=57)
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
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

Sistema corporal/ Reacción adversa	Dosis de topiramato de liberación inmediata (mg/día)	
	50 (n =57)	400 (n=57)
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. 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.

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.

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 ^{a, b, c}

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
Ozocrocia	0	1	0
Escalofríos	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 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
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

Sistema corporal/ reacción adversa ^c	Dosis de topiramato		
	Placebo (n=291)	200-400 mg (n=183)	600-1000 mg (n=414)
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 la audición	1	2	1
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	3	12	14

Sistema corporal/ reacción adversa ^c	Dosis de topiramato		
	Placebo (n=291)	200-400 mg (n=183)	600-1000 mg (n=414)
memoria			
Anorexia	4	10	12
Confusión	5	11	14
Depresión	5	5	13
Dificultad con la concentración/atención	2	6	14
Problemas de estado de ánimo	2	4	9
Agitación	2	3	3
Reacciones agresivas	1	3	3
Carga emocional	1	3	3
Problemas cognitivos	1	3	3
Disminución de la libido	1	2	<1
Apatía	1	1	3
Despersonalización	1	1	2
Trastornos reproductivos femeninos			
Dolor de mama	2	4	0

Sistema corporal/ reacción adversa ^c	Dosis de topiramato		
	Placebo (n=291)	200-400 mg (n=183)	600-1000 mg (n=414)
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
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			

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

^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		

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		
Rinitis	0	4
Trastornos del sistema urinario		
Cistitis	0	2
Trastornos de la visión		

Sistema corporal/ reacción adversa	Dosis de topiramato (mg / día)	
	50 (n =92)	400 (n=171)
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=216)	Dosis de topiramato (mg/día)		
		200 mg (n=45)	400 (n=68)	600 mg (n=414)
Fatiga	13	11	12	30
Nerviosismo	7	13	18	19
Dificultad para concentrarse/atenció n	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

Reacción adversa	Placebo (n=216)	Dosis de topiramato (mg/día)		
		200 mg (n=45)	400 (n=68)	600 mg (n=414)
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		
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	2	4

Sistema corporal/ reacción adversa	Placebo (n=101)	Topiramato (n=98)
relacionados con el habla		
Hiporreflexia	0	2
Crisis epilépticas tónico-clónicas	0	1
Incontinencia fecal	0	1
Parestesias	0	1
Trastornos del sistema gastrointestinal		
Náusea	5	6
Incremento de saliva	4	6
Estreñimiento	4	5
Gastroenteritis	2	3
Disfagia	0	1
Flatulencia	0	1
Reflujo gastroesofágico	0	1
Glositis	0	1
Hiperplasia en encías	0	1
Trastornos del ritmo y frecuencia cardiaca		
Bradicardia	0	1
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Disminución de peso	1	9
Sed	1	2
Hipoglucemia	0	1
Aumento de peso	0	1
Trastornos sanguíneos, de plaquetas y coagulación		
Púrpura	4	8
Epistaxis	1	4
Hematoma	0	1

Sistema corporal/ reacción adversa	Placebo (n=101)	Topiramato (n=98)
Incremento de protrombina	0	1
Trombocitopenia	0	1
Trastornos psiquiátricos		
Somnolencia	16	26
Anorexia	15	24
Nerviosismo	7	14
Trastorno de personalidad (problemas de conducta)	9	11
Problemas de concentración / atención	2	10
Reacción agresiva	4	9
Insomnio	7	8
Dificultad con la memoria	0	5
Confusión	3	4
Aletargamiento psicomotor	2	3
Incremento del apetito	0	1
Neurosis	0	1
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
Dermatitis	0	2

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

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.

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. 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

Sistema corporal/ Reacción adversa	Placebo (n=445)	Dosis de topiramato (mg/día)		
		50 (n=235)	100 (n=386)	200 (n=514)
Trastornos generales sistémicos				
Fatiga	11	14	15	19
Lesión	7	9	6	6
Astenia	1	<1	2	2
Fiebre	1	1	1	2
Síntomas semejantes a la influenza	<1	<1	<1	2
Alergia	<1	2	<1	<1
Trastornos del sistema nervioso central y periférico				
Parestesias	6	35	51	49
Mareo	10	8	9	12
Hipoestesia	2	6	7	8
Problemas del lenguaje	2	7	6	7
Contracciones musculares	1	2	2	4
involuntarias	<1	1	2	1

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

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

		Dosis de topiramato (mg/día)		
Sistema corporal/ Reacción adversa	Placebo (n=445)	50 (n=235)	100 (n=386)	200 (n=514)
menstruales				
Trastornos reproductivos (masculinos)				
Eyacuación precoz	0	3	0	0
Trastornos de los mecanismos de resistencia				
Infección viral	3	4	4	3
Otitis media	<1	2	1	1
Trastornos del aparato respiratorio				
Infección de vías respiratorias superiores	12	13	14	12
Sinusitis	6	10	6	8
Faringitis	4	5	6	2
Tos	2	2	4	3
Bronquitis	2	3	3	3
Disnea	2	1	3	2
Rinitis	1	1	2	2
Trastornos de la piel y anexos				
Prurito	2	4	2	2
Trastornos de los sentidos especiales (otros)				
Alteración del gusto	1	15	8	12
	<1	1	1	

		Dosis de topiramato (mg/día)		
Sistema corporal/ Reacción adversa	Placebo (n=445)	50 (n=235)	100 (n=386)	200 (n=514)
Pérdida del 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	Dosis de topiramato (mg/día)			
	Placebo (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
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

Reacción adversa	Dosis de topiramato (mg/día)			
	Placebo (n=445)	50 (n=235)	100 (n=386)	200 (n=514)
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 frecuente 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 (n=45)	Dosis de topiramato (mg/día)		
		50	100	200
		(n=46)	(n=48)	(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
Contracciones musculares involuntarias	0	0	0	8
Parestesia	7	20	19	38
Trastornos endocrinos				
Hipertiroidismo	0	0	0	8
Trastornos del sistema gastrointestinal				

Reacción adversa	Placebo (n=45)	Dosis de topiramato (mg/día)		
		50 (n=46)	100 (n=48)	200 (n=13)
Dolor abdominal	9	7	15	15
Diarrea	0	2	2	8
Náusea	4	4	8	0
Trastornos metabólicos y nutricionales				
Edema de faringe	0	0	0	8
Disminución de peso	2	7	4	31
Trastornos de las plaquetas, sangrado y de la coagulación				
Epistaxis	0	2	2	8
Trastornos psiquiátricos				
Anorexia				
Ansiedad	4	9	10	15
Dificultad para la concentración/ate nción	0	0	0	8
	0	0	2	15
Dificultad con la memoria	2	0	0	8
Insomnio	2	9	2	0
Problemas del ánimo	4	2	2	8
	0	2	0	8
Enlentecimiento psicomotor	2	2	6	15

Somnolencia

Reacción adversa	Placebo (n=45)	Dosis de topiramato (mg/día)		
		50	100	200
		(n=46)	(n=48)	(n=13)
Trastornos del mecanismo de resistencia				
Infección viral	4	4	8	15
Otitis media	0	0	0	8
Trastornos del sistema respiratorio				
Tos	0	7	2	0
Laringitis	0	0	0	8
Rinitis	2	7	6	8
Sinusitis	2	9	4	15
Infección de vías respiratorias superiores	11	26	23	23
Trastornos de la piel y anexos				
Erupción cutánea eritematosa	0	0	0	8
Trastornos de los sentidos y otros				
Alteración del gusto	2	2	6	8
Trastornos de la visión				
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 bulosas (incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica).

Interacciones:

Alcohol

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

Anticonceptivos orales

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

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

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

Fármacos antiepilépticos

La administración concomitante de fenitoína o carbamazepina con topiramato disminuyó las concentraciones plasmáticas de topiramato.

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.

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.

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.

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®.

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®.

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.

3.1.6 EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA CONCENTRACIÓN

3.1.6.1 HIDROCODONA BITARTRATO 5 mg HIDROCODONA BITARTRATO 10 mg

Radicado : 2017112896
Fecha : 09/08/2017
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición:

Cada presentación de 5 mg contiene 5mg de Hidrocodona Bitartrato
Cada presentación de 10 mg contiene 10mg de Hidrocodona Bitartrato

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.
- Depresión respiratoria, estados asmáticos.
- Trauma craneoencefálico.
- Condiciones abdominales agudas.
- Tercer trimestre de embarazo y lactancia

Precauciones y advertencias:

- En caso se desarrollar signos o síntomas de alergia se deberá suspender el tratamiento y acudir de manera inmediata al médico.
- Hidrocodona puede causar confusión e incremento de la sedación en los ancianos. Se recomienda iniciar con la dosis más baja posible y hacer monitorización continua de su estado general.
- Debe utilizarse con precaución en pacientes con hipotiroidismo, enfermedad de Addison, hipertrofia prostática o constricción uretral.
- En pacientes con enfermedad renal o hepática se recomienda hacer vigilancia y/o monitorización de los efectos de la terapia sobre estos órganos.
- 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 plasma.
- Hidrocodona suprime el reflejo de la tos por lo que debe administrarse con precaución en postoperatorios de pacientes con enfermedad pulmonar.
- Hidrocodona puede impedir la capacidad mental y/o física requerida para el desempeño de tareas potencialmente peligrosas tales como conducir un vehículo u operar máquinas. No se recomienda realizar estas actividades mientras se encuentre bajo tratamiento con este medicamento.
- Los pacientes consumiendo narcóticos, antihistamínicos, antipsicóticos, agentes ansiolíticos u otros depresores del Sistema Nervioso Central (SNC) (incluyendo alcohol) de forma concomitante con Hidrocodona, pueden

presentar mayor depresión del SNC. Cuando se contempla terapia combinada la dosis de uno o ambos agentes debe reducirse.

- Aún no se dispone de datos o estudios concluyentes adecuados que permitan determinar si Hidrocodona tiene potencial carcinogénico, mutagénico o sobre la fertilidad.
- Bebés que nacieron de madres que habían consumido opioides regularmente antes del parto serían físicamente dependientes. Los signos de abstinencia incluyen irritabilidad y llanto excesivo, temblores, reflejos hiperactivos, tasa respiratoria aumentada, heces incrementadas, estornudos, bostezos, vómito y fiebre.
- La administración de este producto a la gestante poco antes del parto puede conducir a depresión respiratoria en el neonato.
- 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 puede afectar el centro que controla el ritmo respiratorio produciendo respiración irregular. Los efectos depresores respiratorios de los narcóticos y su capacidad para elevar la presión del fluido cerebroespinal pueden aumentar en presencia de trauma craneoencefálico o incremento preexistente de la presión intracraneal.
- Su efecto puede enmascarar el curso clínico de pacientes con alteración o enfermedad cerebral y el diagnóstico o curso clínico de pacientes con condiciones abdominales agudas.
- Hidrocodona se clasifica como una sustancia controlada puesto que puede generar mal uso y/o abuso. Los pacientes deben consumir el medicamento solamente según la prescripción médica. Evitar su uso en pacientes con tendencia adictiva.

Reacciones adversas:

Los principales eventos adversos presentados por los opioides son sensación de mareo, sedación, náuseas y vómito.

Otros eventos adversos reportados 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.
- Sistema respiratorio: Depresión respiratoria.
- Sentidos especiales: pérdida permanente de la audición.
- Dermatológicas: sarpullido, prurito

Interacciones:

- Se recomienda no consumir en compañía de bebidas alcohólicas por riesgo de depresión del sistema nervioso central.
- La utilización concomitante con fármacos antidiarreicos y/o anticolinérgicos puede ocasionar estreñimiento severo y/o íleo paralítico.
- Se ha descrito potenciación severa e impredecible de los inhibidores de la MAO cuando se utilizan con opioides.
- No se recomienda la administración concomitante con otros depresores del sistema nervioso central: ansiolíticos, sedantes, hipnóticos, antidepresivos, algunos fármacos antipsicóticos, algunos 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. Se encuentran amiodarona, atazanavir, darunavir, ritonavir, efavirenz, saquinavir, tamoxifeno, 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 Hidrocodona.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Grupo etario: Adultos y niños mayores de 12 años.

Administración y Posología: La pauta de administración de Hidrocodona bitartrato tableta recubierta 5 mg o Hidrocodona bitartrato tableta recubierta 10 mg, vía oral, es una a dos tabletas cada 4-6 horas, o según criterio médico.

La dosificación deberá ajustarse de acuerdo a la severidad del dolor y la respuesta del paciente. Sin embargo, debería tenerse presente que la tolerancia a la hidrocodona puede desarrollarse con el uso continuado y que la incidencia de efectos adversos está relacionada con la dosis.

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

Se debe ingerir la tableta entera, no se debe 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.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 2017112896

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe justificar con estudios clínicos los beneficios del uso de la forma de liberación inmediata para la indicación propuesta de la hidrocodona a las concentraciones propuestas en comparación con las de liberación extendida.

3.1.6.2 HEXALER BRONQUIAL DÚO

Expediente : 2012020288
Radicado : 2016177408 / 2017096112
Fecha : 10/07/2017
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S.

Composición: Cada cápsula con polvo para inhalar contiene 400mcg de Mometasona Furoato + 10mcg de Formoterol Fumarato Dihidrato

Forma farmacéutica: cápsula con polvo para inhalar

Indicaciones: Tratamiento del asma.

Hexaler Bronquial Duo está indicado para el tratamiento del asma en pacientes mayores de 12 años.

Hexaler Bronquial Duo sólo debería ser utilizado en pacientes no adecuadamente controlados con medicación para control de asma de largo plazo como corticoides inhalatorios, o en aquellos en los que la severidad de la enfermedad requiere claramente iniciar el tratamiento combinado con un corticoide inhalatorio más un agonista beta adrenérgico de acción prolongada (LABA).

Una vez obtenido y mantenido el control del asma, se deberá evaluar al paciente a intervalos regulares y de ser posible, pasar al paciente a una medicación para control de largo plazo como un corticoide inhalatorio.

Hexaler Bronquial Duo no está indicado para el alivio de las crisis agudas de broncoespasmo

Contraindicaciones: Tratamiento primario del estado asmático u otros episodios agudos de asma, en los cuales se requieren medidas intensivas.

Antecedentes de hipersensibilidad al furoato de mometasona, fumarato de formoterol o alguno de los componentes de la formulación

Precauciones y advertencias:

El uso de agonistas beta2-adrenérgicos de acción prolongada (LABA), como el formoterol, pueden aumentar el riesgo de muerte relacionada con asma.

Los datos disponibles en la actualidad son insuficientes para determinar si el uso concurrente de corticoides inhalatorios para controlar el asma atenúa dicho riesgo. Los datos disponibles de estudios clínicos controlados sugieren que los LABA aumentan el riesgo de hospitalización relacionada con asma en pacientes pediátricos y adolescentes. En consecuencia, solamente debería prescribirse Hexaler Bronquial Duo a los pacientes en los que el asma no se ha podido controlar suficientemente con un medicamento de uso prolongado para controlar el asma, como un corticoide inhalatorio, o a aquéllos en los que la gravedad de la enfermedad claramente justifica el inicio de un tratamiento con un corticoide inhalatorio y un LABA.

Una vez obtenido y mantenido el control del asma, se deberá evaluar al paciente a intervalos regulares y de ser posible, pasar al paciente a una medicación para control de largo plazo como un corticoide inhalatorio.

No deberá utilizarse el medicamento para pacientes con asma suficientemente controlada con una dosis baja o intermedia de corticoides inhalatorios.

Empeoramiento de la enfermedad y episodios agudos:

Hexaler Bronquial Duo no debe iniciarse en pacientes con empeoramiento rápido o agudo, o episodios potencialmente fatales de asma.

El incremento en el uso de agonistas beta2-adrenérgicos inhalatorios de corta acción es un marcador de empeoramiento del asma. Ante esta situación, el paciente requiere reevaluación inmediata de la pauta terapéutica, dando consideración especial a la posible necesidad de reemplazar la concentración actual de Hexaler Bronquial Duo por una concentración mayor, agregando un corticoide inhalatorio adicional o iniciando corticoides sistémicos. Los pacientes no deben usar más de una cápsula dos veces por día (por la mañana y por la noche) de Hexaler Bronquial Duo.

Hexaler Bronquial Duo no está indicado para el alivio de síntomas agudos, por ejemplo, como terapia de rescate en el tratamiento de episodios agudos de broncoespasmo. En esos casos, se debe usar un agonista beta2-adrenérgico inhalatorio de acción corta, para aliviar síntomas agudos como disnea. Al prescribir Hexaler Bronquial Duo, el médico también debe proporcionarle al paciente un agonista beta2-adrenérgico inhalatorio de acción corta, (por ejemplo, salbutamol), para el tratamiento de los síntomas agudos, a pesar del uso regular dos veces al día (por la mañana y por la noche) de Hexaler Bronquial Duo.

Al iniciar tratamiento con Hexaler Bronquial Duo, debe avisarse a los pacientes que han estado usando un agonista beta2-adrenérgico inhalatorio de acción corta, por vía oral o por inhalación, regularmente (por ejemplo, 4 veces al día) que suspendan el uso regular de estos medicamentos.

Uso excesivo de Hexaler Bronquial Duo y uso con otros agonistas beta2-adrenérgicos de acción prolongada (LABA):

Como ocurre con otros medicamentos inhalatorios que contienen agonistas beta2-adrenérgicos de acción prolongada, Hexaler Bronquial Duo no debe usarse con mayor frecuencia o a una dosis mayor que la recomendada, ni junto con otros medicamentos que contengan también agonistas beta2-adrenérgicos de acción prolongada, ya que puede producirse una sobredosis. Se han reportado casos fatales y efectos cardiovasculares clínicamente significativos con el uso excesivo de medicamentos simpaticomiméticos inhalatorios.

Los pacientes que usan Hexaler Bronquial Duo no deben usar otro LABA (ej.: salmeterol, formoterol, etc.) por ninguna razón, incluida la prevención de broncoespasmo inducido por ejercicio o el tratamiento del asma.

Efectos locales:

La asociación mometasona-formoterol puede favorecer la aparición de candidiasis orofaríngea. Dicha candidiasis debe tratarse con terapia antimicótica adecuada (local o sistémica) mientras se mantiene el tratamiento con Hexaler Bronquial Duo, aunque en ciertos casos puede ser necesario interrumpir el tratamiento con Hexaler Bronquial Duo. Se deberá advertir a los pacientes que enjuaguen su boca después de la inhalación de Hexaler Bronquial Duo.

Inmunosupresión:

Las personas que están en tratamiento con inmunosupresores son más sensibles a las infecciones que las personas sanas. La varicela y el sarampión, por ejemplo, pueden tener un curso más grave o incluso fatal en niños o adultos sensibles que usan corticoides. En tales niños o adultos, que no han tenido estas enfermedades,

o que no están bien inmunizados, se debe tener particular cuidado de evitar la exposición. Si se exponen a la varicela o al sarampión, puede estar indicada profilaxis con inmunoglobulinas específicas. Si se desarrolla varicela, puede considerarse el tratamiento con agentes antivirales.

Hexaler Bronquial Duo debe usarse con precaución, si es que se usa, en pacientes con tuberculosis activa o quiescente, infecciones micóticas, bacterianas, virales o parasitarias sistémicas sin tratamiento, o herpes simplex ocular.

Transferencia de pacientes en tratamiento con corticoides sistémicos:

Tras la suspensión de los corticoides sistémicos, son necesarios varios meses para recuperar la función del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal. Se deberá observar con cuidado al pasar de corticoides sistémicos a Hexaler Bronquial Duo debido al riesgo de insuficiencia adrenal fatal en pacientes asmáticos tras pasar de corticoides sistémicos a corticoides inhalatorios.

Los pacientes que se han mantenido previamente con 20 mg de prednisona o más por día (o equivalentes) pueden ser los más sensibles, en particular si se suspenden casi completamente los corticoides sistémicos. Durante el período de supresión de la función hipotálamo-hipófiso-adrenal, los pacientes pueden presentar signos y síntomas de insuficiencia adrenal al ser expuestos a traumatismo, cirugía o infección, u otros estados asociados con pérdida marcada de electrolitos. Si bien Hexaler Bronquial Duo puede mejorar el control de los síntomas de asma durante estos episodios, en las dosis recomendadas suministra concentraciones plasmáticas de corticoide menores que las cantidades fisiológicas normales y NO proporciona la actividad mineralcorticoide, necesaria para manejar estas emergencias.

Durante períodos de estrés o ataque grave de asma, debe advertirse a los pacientes que han suspendido los corticoides sistémicos, que puede ser necesario reanudar los corticoides orales y que se pongan en contacto de inmediato con su médico para recibir más instrucciones.

Después de pasar a Hexaler Bronquial Duo el corticoide sistémico debe retirarse lenta y gradualmente. Deben vigilarse atentamente la función pulmonar (VEF1 o FEP), el uso de agonistas beta2-adrenérgicos y los síntomas de asma durante la suspensión de corticoides sistémicos.

También se observarán los signos y síntomas de insuficiencia adrenal como fatiga, lasitud, debilidad, náuseas, vómitos e hipotensión.

El paso de corticoides sistémicos a Hexaler Bronquial Duo puede desenmascarar enfermedades alérgicas suprimidas previamente por el tratamiento con el

corticoide sistémico (ej.: rinitis, conjuntivitis, eczema, artritis y enfermedades eosinofílicas).

Durante el retiro de corticoides orales, algunos pacientes pueden experimentar síntomas de supresión como dolor articular o muscular, lasitud y depresión, a pesar del mantenimiento o incluso de la mejoría de la función respiratoria.

Hipercorticismismo y supresión adrenal:

La mometasona, en general, ofrece un control de los síntomas de asma con menor supresión de la función hipotálamo-hipófiso-adrenal que las dosis orales terapéuticamente equivalentes de prednisona. Dado que mometasona puede absorberse y ser sistémicamente activo en dosis más altas, Hexaler Bronquial Duo solamente tendrá efecto beneficioso con menor disfunción del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal cuando no se excedan las dosis recomendadas y los pacientes sean titulados individualmente hasta la dosis efectiva mínima.

Los pacientes tratados con Hexaler Bronquial Duo deben observarse atentamente ante signos de efectos de absorción sistémica de corticoides.

Se debe prestar especial atención al observar a pacientes posquirúrgicos o durante períodos de estrés ante signos de respuesta adrenal insuficiente. Es posible que puedan aparecer efectos sistémicos de corticoides como hipercorticismismo y supresión adrenal (incluida crisis adrenal) en una pequeña cantidad de pacientes, particularmente cuando se administra furoato de mometasona en dosis más altas que las recomendadas durante períodos prolongados. Si aparecen estos efectos, debe reducirse lentamente la dosis de Hexaler Bronquial Duo, de acuerdo con los procedimientos aceptados para reducir los corticoides sistémicos y para manejar los síntomas de asma.

Interacciones con inhibidores potentes del citocromo P450 3A4:

Se debe considerar con precaución la administración concomitante de Hexaler Bronquial Duo con ketoconazol y otros potentes inhibidores de la CYP3A4 (por ejemplo, ritonavir, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, nefazodona, nelfinavir, saquinavir, telitromicina) porque pueden aparecer efectos adversos relacionados con el aumento de la exposición sistémica a furoato de mometasona.

Broncoespasmo paradoja/ y síntomas de vías aéreas superiores:

Hexaler Bronquial Duo puede producir broncoespasmo inducido por inhalación con un aumento inmediato de las sibilancias que puede ser fatal. De producirse broncoespasmo, debe tratarse de inmediato con un broncodilatador inhalatorio de acción corta. Se debe suspender Hexaler Bronquial Duo de inmediato y comenzar

un tratamiento alternativo.

Reacciones de hipersensibilidad inmediata:

Pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad inmediata después de la administración (ej.: urticaria, rubor, dermatitis alérgica y broncoespasmo).

Efectos cardiovasculares y sobre el sistema nervioso central:

La estimulación beta-adrenérgica excesiva se ha asociado con crisis epilépticas, angina, hipertensión o hipotensión, taquicardia (de hasta 200 latidos/min), arritmias, nerviosismo, cefalea, temblores, palpitaciones, náuseas, mareos, fatiga, malestar general e insomnio. En consecuencia, Hexaler Bronquial Duo debe usarse con precaución en pacientes con trastornos cardiovasculares, especialmente insuficiencia coronaria, arritmias cardíacas e hipertensión.

El fumarato de formoterol puede producir un efecto cardiovascular clínicamente significativo en algunos pacientes. Si bien estos efectos son poco comunes después de la administración de Hexaler Bronquial Duo en las dosis recomendadas, si aparecen, puede ser necesario suspender el medicamento. Además, se ha reportado que los agonistas beta-adrenérgicos producen cambios en el ECG como aplanamiento de la onda T, prolongación del intervalo QTc y depresión del segmento ST. Se desconoce la significación clínica de estos datos. Se han reportado casos fatales en asociación con el uso excesivo de medicamentos simpaticomiméticos inhalatorios.

Reducción de la densidad mineral ósea:

Se han observado disminuciones de la densidad mineral ósea (incluida columna lumbar) con la administración prolongada de corticoides inhalatorios. Se desconoce la significación clínica de pequeños cambios en la densidad mineral ósea relacionados con resultados a largo plazo, como fractura. Los pacientes con factores de riesgo importantes de disminución del contenido mineral óseo, como inmovilización prolongada, antecedentes familiares de osteoporosis o uso crónico de fármacos que pueden reducir la masa ósea (ej.: anticonvulsivantes y corticoides) deben vigilarse.

Efecto sobre el crecimiento:

Los corticoides pueden causar disminución en la velocidad de crecimiento cuando se administran a pacientes pediátricos. Se recomienda vigilar periódicamente el crecimiento de los pacientes pediátricos que reciben Hexaler Bronquial Duo. Para minimizar los efectos sistémicos de los corticoides inhalatorios, incluido Hexaler Bronquial Duo, debe titularse la dosis hasta la dosis mínima eficaz.

Glaucoma y cataratas:

Ha habido reportes de glaucoma, aumento de la presión intraocular y cataratas después del uso prolongado de corticoides inhalatorios, por lo que se aconseja

estar atentos en pacientes con cambios en la visión o con antecedentes de aumento de la presión intraocular, glaucoma o cataratas.

Enfermedades coexistentes:

Como otros medicamentos que contienen aminas simpaticomiméticas, Hexaler Bronquial Duo debe usarse con precaución en pacientes con trastornos convulsivos o tirotoxicosis.

Han sido reportados casos en los que tras la administración de salbutamol por vía endovenosa, se agravaron la cetoacidosis y la diabetes mellitus preexistentes.

Hipokalemia e hiperglucemia:

Los agonistas beta-2 adrenérgicos pueden producir hipokalemia significativa en algunos pacientes, con el consiguiente riesgo potencial de producir efectos cardiovasculares adversos. Por lo general, la hipokalemia es transitoria y no requiere tratamiento, aunque en ocasiones pueden observarse variaciones clínicamente significativas en la glucemia o el potasio sérico durante el tratamiento con Hexaler Bronquial Duo.

Embarazo:

No hay estudios suficientes y bien controlados de la combinación de furoato de mometasona con fumarato de formoterol en mujeres embarazadas. Estudios realizados en animales revelaron signos de teratogenicidad así como otros efectos tóxicos sobre el desarrollo. Debido a que los estudios sobre la reproducción en animales no siempre predicen la respuesta en humanos, Hexaler Bronquial Duo sólo debe usarse durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia:

Se desconoce si tanto el fumarato de formoterol como el furoato de mometasona se excretan en la leche materna (otros corticoides sí son excretados). Dado que no hay datos de estudios bien controlados en madres que están amamantando, la decisión de suspender la lactancia o suspender Hexaler Bronquial Duo, debe hacerse según los datos de los componentes por separado, teniendo en cuenta la importancia de para la madre.

Uso pediátrico:

No se han establecido la seguridad y eficacia de Hexaler Bronquial Duo en niños menores de 12 años de edad.

Uso geriátrico:

Como ocurre con otros productos que contienen agonistas beta2-adrenérgicos, debe observarse especial precaución cuando se usa Hexaler Bronquial Duo en pacientes geriátricos que tienen una enfermedad cardiovascular concomitante que

podría verse afectada de manera adversa por los agonistas beta2-adrenérgicos. Sobre la base de los datos disponibles no se justifica ajustar la dosis en pacientes geriátricos

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas pueden producirse con el uso de corticoides sistémicos y locales:

Infección por *Candida albicans*, inmunosupresión, hipercorticismismo y supresión adrenal, efectos sobre el crecimiento en pacientes pediátricos, glaucoma y cataratas.

Las reacciones adversas observadas con una incidencia $\geq 3\%$ y más comúnmente que con placebo, en estudios clínicos realizados con la combinación de furoato de mometasona más fumarato de formoterol, fueron: nasofaringitis, sinusitis, disfonía y cefalea.

Se ha reportado candidiasis oral en estudios clínicos con una incidencia menor al 1% en los pacientes tratados con la combinación de furoato de mometasona más fumarato de formoterol. No se observaron cambios clínicamente significativos en los análisis bioquímicos de sangre, hematología o ECG.

Interacciones: No se han realizado estudios sobre interacciones con la asociación de fumarato de formoterol con furoato de mometasona. Cabe esperar que las interacciones de la combinación reflejen las de los componentes por separado.

Inhibidores del citocromo P450 3A4:

La vía principal del metabolismo de los corticoides, incluido el furoato de mometasona, es a través de la isoenzima 3A4 (CYP3A4) del citocromo P450 (CYP). Ketoconazol, un potente inhibidor de la CYP3A4, aumenta la concentración plasmática media de furoato de mometasona inhalado por vía oral. La administración concomitante de inhibidores de la CYP3A4 puede inhibir el metabolismo del furoato de mometasona y aumentar su concentración plasmática. Se debe actuar con precaución al considerar la administración concomitante de Hexaler Bronquial Duo con ketoconazol y otros inhibidores de la CYP3A4 (ej.: ritonavir, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, nefazodona, nelfinavir, saquinavir, telitromicina).

Agentes adrenérgicos:

Si se deben administrar medicamentos adrenérgicos adicionales por cualquier vía, deben usarse con precaución porque pueden potenciarse los efectos simpáticos del formoterol.

Derivados de la xantina:

El tratamiento concomitante con derivados de la xantina puede potenciar los efectos hipopotasémicos del formoterol.

Diuréticos:

Los diuréticos pueden potenciar los posibles efectos hipopotasémicos de los agonistas adrenérgicos. Las variaciones en el ECG o la hipokalemia producidas por diuréticos no ahorradores de potasio (como los diuréticos del asa o tiazídicos) pueden empeorar de manera aguda por la acción de los beta-agonistas. Se recomienda actuar con precaución al administrar Hexaler Bronquial Duo en forma concomitante con diuréticos no ahorradores de potasio.

Inhibidores de la monoamino-oxidasa (IMAO), antidepresivos tricíclicos (ATC) y fármacos conocidos por prolongar el intervalo QTc:

Hexaler Bronquial Duo debe administrarse con precaución a los pacientes que están en tratamiento con IMAO, ATC o fármacos conocidos por prolongar el intervalo QTc, o dentro de un período de 2 semanas desde la suspensión de estos agentes, ya que estos agentes pueden potenciar la acción del formoterol sobre el sistema cardiovascular. Los medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QTc pueden aumentar el riesgo de arritmias ventriculares.

Antagonistas de los receptores beta-adrenérgicos (beta-bloqueantes):

Los beta-bloqueantes y el formoterol pueden inhibir mutuamente sus efectos cuando se administran en forma concurrente. Los beta-bloqueantes bloquean los efectos terapéuticos de los agonistas beta 2 -adrenérgicos y pueden producir broncoespasmo grave en pacientes con asma.

En consecuencia, debe evitarse normalmente el uso de betabloqueantes en pacientes con asma. Sin embargo, en ciertas circunstancias, como profilaxis después del infarto de miocardio, tal vez no haya alternativas aceptables al uso de beta-bloqueantes en pacientes con asma. En este caso, deberían considerarse los beta-bloqueantes cardioselectivos y administrarse con precaución.

Vía de administración: Vía Inhalatoria

Dosificación y Grupo etario: La dosis recomendada es de una cápsula dos veces por día, todos los días (por la mañana y por la noche).

Las dosis iniciales recomendadas se basan en el tratamiento anterior para el asma, según se observa en la siguiente tabla

Tratamiento anterior	Dosis recomendada	Dosis diaria máx. recomendada
		  

Dosis intermedia de corticoides inhalatorios	1 cápsula de 200 mcg/10mcg, 2 veces por día.	400mcg/20mcg
Dosis alta de corticoides inhalatorios	1 cápsula de 400 mcg/10mcg, 2 veces al día.	800mcg/20mcg

No debe administrarse más de una cápsula dos veces por día de la concentración recetada, pues aumenta la posibilidad de sufrir efectos adversos con dosis más altas de formoterol. De aparecer síntomas entre dosis, debe administrarse un agonista beta2-adrenérgico inhalatorio de acción rápida para un alivio inmediato. Si una pauta posológica previamente efectiva no proporcionara un adecuado control del asma, la pauta terapéutica deberá evaluarse nuevamente y deberán considerarse opciones terapéuticas adicionales (ej.: reemplazo de la concentración actual por una concentración mayor, agregando un corticoide inhalatorio adicional o iniciando corticoides orales).

El beneficio máximo puede alcanzarse una semana o más después de iniciado el tratamiento, aunque el tiempo hasta el inicio del alivio puede ser variable. Para pacientes ≥ 12 años de edad que no responden suficientemente después de 2 semanas de tratamiento, una concentración mayor puede proporcionar un mejor control del asma.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017007074 emitido mediante Acta No. 08 de 2017, numeral 3.1.6.6, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva concentración para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora no encuentra evidencia suficiente en la información aportada de que la concentración de 400 $\mu\text{g}/10 \mu\text{g}$ (mometasona /formoterol) aporte un real beneficio frente a la concentración de 200 $\mu\text{g}/10 \mu\text{g}$ (mometasona /formoterol) y expone al paciente a mayores efectos adversos sin mejoría significativa de la eficacia por lo tanto considera que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 08 de 2017, numeral 3.1.6.6., “(...) *el interesado debe justificar la necesidad de la concentración propuesta teniendo en cuenta que los estudios presentados no evidencian ventajas en comparación con la asociación de 200 mg y 10 mg y los ensayos clínicos y las guías de tratamiento se recomienda la concentración de 200 mg y 10 mg*”

por lo que recomienda negar la evaluación farmacológica del producto de la referencia.

**3.1.6.3 TIVICAY10 mg
TIVICAY 25 mg**

Expediente : 20132056
Radicado : 2017116894
Fecha : 16/08/2017
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A

Composición:

Cada tableta contiene 10 mg de Dolutegravir (como Dolutegravir sódico)
Cada tableta contiene 25 mg de Dolutegravir (como Dolutegravir sódico).

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones: Tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (HIV)-1 en combinación con otros agentes antirretrovirales en adultos y niños mayores de 6 años de edad.

Contraindicaciones: Tivicay está contraindicado en combinación con dofetilide o pilsicainida.

Tivicay está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a dolutegravir o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad con inhibidores de integrasas, incluyendo Tivicay, las cuales se caracterizaron por erupción, hallazgos constitucionales, y algunas veces, disfunción orgánica, incluyendo lesión hepática. Suspenda Tivicay y otros agentes sospechosos de inmediato si desarrolla signos o síntomas de reacciones de hipersensibilidad (incluyendo, sin limitarse a, erupción severa o erupción acompañada de fiebre, malestar general, fatiga, dolor muscular o articular, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, hepatitis, eosinofilia, angioedema). Debe monitorearse el estado clínico, incluyendo las aminotransferasas hepáticas, así como iniciar el tratamiento adecuado. El retraso para suspender el tratamiento con Tivicay u otros agentes sospechosos después del inicio de la hipersensibilidad puede ocasionar una reacción que ponga en riesgo la vida

Síndrome de reconstitución inmune

En pacientes infectados con HIV con deficiencia inmune severa al iniciar el tratamiento antirretroviral (ART), puede surgir una reacción inflamatoria a infecciones asintomáticas u oportunistas residuales, y causar condiciones clínicas serias, o agravamiento de los síntomas. Típicamente, dichas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses de iniciado el ART. Los ejemplos relevantes son retinitis por citomegalovirus, infecciones por micobacterias generalizadas y/o focales y neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*). Cualquier síntoma inflamatorio debe ser evaluado sin demora, y debe iniciarse tratamiento cuando sea necesario. También se ha reportado que ocurren trastornos autoinmunes (como enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillain-Barre) en el escenario del síndrome de reconstitución inmune, sin embargo, el tiempo de inicio es más variable, y puede ocurrir muchos meses después de iniciado el tratamiento, y algunas veces, puede tener una presentación atípica.

Se observaron aumentos de las pruebas de función hepática consistentes con el síndrome de reconstitución inmune en algunos pacientes co infectados con hepatitis B y/o C al momento de iniciar el tratamiento con Tivicay. Se recomienda el monitoreo de las pruebas de función hepática en pacientes con co infección por hepatitis B y/o C. Debe tenerse especial cuidado al iniciar o mantener un tratamiento eficaz contra la hepatitis B (relacionado con los lineamientos del tratamiento) al iniciar un tratamiento basado en dolutegravir en pacientes co infectados por hepatitis B.

Infecciones oportunistas

Los pacientes que reciben Tivicay o cualquier otro tratamiento antirretroviral, aún pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por HIV. Por lo tanto, los pacientes deben mantenerse bajo observación clínica estrecha a cargo de médicos con experiencia en el tratamiento de estas enfermedades asociadas con HIV.

Transmisión de la infección

Debe advertirse a los pacientes que no se ha comprobado que los tratamientos antirretrovirales actuales, incluyendo Tivicay, eviten el riesgo de la transmisión del HIV a otros a través de contacto sexual o contaminación de la sangre. El paciente debe continuar manteniendo precauciones.

Interacción farmacológica

Debe tenerse precaución al co administrar medicamentos (tanto con o sin receta) que puedan modificar la exposición de Tivicay, o medicamentos que puedan sufrir un cambio en su exposición por efecto de Tivicay.

La dosis recomendada de Tivicay para adultos es de 50 mg dos veces al día cuando se co administra con etravirina (sin inhibidores de proteasa potenciados), efavirenz, nevirapine, tipranavir/ritonavir, o rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital y hierba de San Juan. En pacientes pediátricos, la dosis una vez al día basada en el peso corporal debe administrarse dos veces al día.

Tivicay no debe co administrarse con antiácidos que contienen cationes polivalentes. Se recomienda que se administre Tivicay 2 horas antes o 6 horas después de estos agentes.

Se recomienda administrar Tivicay 2 horas antes ó 6 horas después de tomar suplementos de calcio o hierro, o alternativamente, administrados con alimentos.

Tivicay incrementó las concentraciones de metformina. Se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina al iniciar y detener la coadministración de dolutegravir con metformina para mantener el control glucémico.

Reacciones adversas:

Datos de estudios clínicos

Las reacciones adversas al fármaco (ADR) identificadas en un análisis de los datos agrupados de los estudios clínicos de Fase IIb y Fase III, se enlistan abajo mediante clase de sistema orgánico MedDRA y frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy comunes ($\geq 1/10$), comunes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), poco comunes ($\geq 1/1,000$ y $< 1/100$), raras ($\geq 1/10,000$ y $< 1/1,000$) y muy raras ($< 1/10,000$), incluyendo reportes aislados.

Reacciones adversas

Trastornos del sistema inmune	Poco comunes	Hipersensibilidad
	Poco comunes	Síndrome de reconstitución inmune
Trastornos psiquiátricos	Comunes	Insomnio
	Comunes	Sueños anormales
	Común	Depresión
	Poco común	Ideación suicida o intento de suicidio (particularmente en pacientes con historia de depresión o padecimientos psiquiátricos)
Trastornos del sistema nervioso	Muy comunes	Cefalea
	Comunes	Mareo
Trastornos gastrointestinales	Muy comunes	Náusea
	Muy comunes	Diarrea
	Comunes	Vómito
	Comunes	Flatulencia
	Comunes	Dolor abdominal superior
	Comunes	Dolor abdominal
	Comunes	Malestar abdominal
Trastornos hepatobiliares	Poco comunes	Hepatitis
Trastornos de piel y tejido subcutáneo	Comunes	Erupción
	Comunes	Prurito
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Comunes	Fatiga

El perfil de seguridad fue similar en poblaciones de pacientes vírgenes a tratamiento, en los pacientes con tratamiento previo (y vírgenes a integrasas), y en pacientes resistentes a integrasas.

Cambios de laboratorio

Ocurrieron aumentos de creatinina sérica en la primera semana de tratamiento con Tivicay, los cuales se mantuvieron estables durante 48 semanas. En pacientes vírgenes a tratamiento, se observó un cambio medio desde la basal de 9.96 $\mu\text{mol/L}$ (rango: -53 $\mu\text{mol/L}$ a 54.8 $\mu\text{mol/L}$) después de 48 semanas de tratamiento. Los aumentos de creatinina fueron comparables según el NRTI de base, y fueron similares en pacientes con tratamiento previo. Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes, ya que no reflejan un cambio en la tasa de filtración glomerular.

Se observaron aumentos leves de la bilirrubina total (sin ictericia clínica) en los grupos de dolutegravir y raltegravir (pero no con efavirenz) en el programa. Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes ya que probablemente reflejan

la competición entre dolutegravir y la bilirrubina no conjugada por una vía de eliminación común (UGT1A1).

Con el tratamiento con dolutegravir, también se han reportado aumentos asintomáticos de creatina fosfoquinasa (CPK), principalmente asociados con ejercicio.

Población pediátrica

En base a los datos limitados en niños y adolescentes (6 a menos de 18 años de edad), no se observaron tipos adicionales de reacciones adversas distintas a las observadas en la población adulta.

Co infección con Hepatitis B o C

En los estudios de Fase III, se permitió reclutar pacientes con co infección por hepatitis B y/o C, siempre y cuando sus pruebas de función hepática en la basal no excedieran 5 veces el límite superior de lo normal (ULN). En general, el perfil de seguridad en pacientes co infectados con hepatitis B y/o C, fue similar al observado en pacientes sin co infección por hepatitis B o C, aunque las tasas de anomalías de AST y ALT fueron más altas en el subgrupo con co infección por hepatitis B y/o C en todos los grupos de tratamiento. Se observaron aumentos en las pruebas de función hepática consistentes con el síndrome de reconstitución inmune en algunos sujetos con co infección por hepatitis B y/o C al iniciar el tratamiento con TIVICAY, particularmente en aquellos cuyo tratamiento anti hepatitis B fue suspendido.

Interacciones:

Efecto de dolutegravir sobre la farmacocinética de otros agentes

In vitro, dolutegravir no demostró un efecto directo, ni inhibición leve ($IC_{50} > 50 \mu M$) de las enzimas del citocromo P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, uridina bifosfato glucuronosil transferasa (UGT)1A1 o UGT2B7, o de los transportadores Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MRP2 o MRP4. In vitro, dolutegravir no indujo a CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. In vivo, dolutegravir no tiene un efecto sobre midazolam, un sustrato del CYP3A4. En base a estos datos, no se espera que TIVICAY afecte la farmacocinética de los fármacos que son sustratos de estas enzimas o transportadores (ej., transcriptasa reversa e inhibidores de proteasas, abacavir, zidovudina, maraviroc, analgésicos opioides, antidepresivos, estatinas, antifúngicos azólicos, inhibidores de la bomba de protones, agentes contra la disfunción eréctil, aciclovir, valaciclovir, sitagliptina, adefovir).

En estudios de interacción farmacológica, dolutegravir no tuvo un efecto relevante sobre la farmacocinética de los siguientes: tenofovir, ritonavir, metadona, efavirenz, lopinavir, atazanavir, darunavir, etravirina, fosamprenavir, rilpivirina.

boceprevir, telaprevir, daclatasvir y anticonceptivos orales que contienen norelgestimato y etinil estradiol.

In vitro, dolutegravir inhibió al transportador renal 2 de cationes orgánicos (OCT2) (IC₅₀ = 1.93 µM), bombas de exclusión multidroga y toxinas (MATE por sus siglas en inglés) 1 (IC₅₀ = 6.34 µM) y MATE2-K (IC₅₀ = 24.8 µM). La exposición a dolutegravir administrado in vivo, tiene un bajo potencial de afectar el transporte de los sustratos del MATE2-K in vivo. In vivo, dolutegravir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los fármacos en los que la excreción es dependiente de OCT2 o MATE1 (dofetilide, pilsicainida o metformina) (ver Tabla 2).

In vitro, dolutegravir inhibió los transportadores basolaterales renales: el anión transportador orgánico (OAT) 1 (IC₅₀ = 2.12 µM) y el OAT3 (IC₅₀ = 1.97 µM). Sin embargo, in vivo, dolutegravir no tuvo un efecto notable en la farmaco-cinética de los sustratos OAT tenofovir y para-aminohipurato, y por lo tanto tuvo baja propensión a causar interacciones medicamentosas vía inhibición de los transportadores OAT.

Efecto de otros agentes sobre la farmacocinética de dolutegravir

Dolutegravir se elimina principalmente mediante el metabolismo del UGT1A1. Dolutegravir también es un sustrato de UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp, y BCRP; por lo tanto, los fármacos que inducen dichas enzimas o transportadores pueden, en teoría, disminuir la concentración plasmática de dolutegravir y disminuir el efecto terapéutico de Tivicay.

La co administración de TIVICAY y otros fármacos que inhiben a UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, y/o Pgp, puede aumentar la concentración plasmática de dolutegravir (ver Tabla 2).

In vitro, dolutegravir no es un sustrato de los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos humanos (OATP)1B1, OATP1B3 u OCT1; por lo tanto, no se espera que los fármacos que modulan únicamente estos transportadores afecten la concentración plasmática de dolutegravir.

Efavirenz, etravirina, nevirapine, rifampicina, carbamazepina y tipranavir combinados con ritonavir, disminuyeron, cada uno, las concentraciones plasmáticas de dolutegravir de forma significativa, y se requiere ajustar la dosis de TIVICAY a 50 mg dos veces al día. El efecto de etravirina fue mitigado por la co administración de los inhibidores del CYP3A4 lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir y se espera que sea mitigado por atazanavir/ritonavir. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis de dolutegravir cuando se co-administra con etravirina y con lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir o atazanavir/ritonavir. Otro inductor

fosamprenavir combinado con ritonavir, disminuyó las concentraciones plasmáticas de dolutegravir, pero no requiere un ajuste de la dosis de TIVICAY (ver Tabla 2). Un estudio de interacción farmacológica con el inhibidor del UGT1A1, atazanavir, no resultó en un aumento clínicamente significativo en las concentraciones plasmáticas de dolutegravir. Tenofovir, lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, rilpivirina, boceprevir, telaprevir, prednisona, rifabutina, daclatasvir y omeprazol, no tuvieron un efecto, o presentaron un efecto mínimo sobre la farmacocinética de dolutegravir, por lo que no se requiere ajustar la dosis de TIVICAY cuando se co administra con estos fármacos.

Las interacciones farmacológicas seleccionadas se muestran en la Tabla 2. Las recomendaciones están basadas en los estudios de interacción farmacológica o en interacciones predichas debido a la magnitud esperada de la interacción, y al potencial de eventos adversos serios o de pérdida de eficacia.

Interacciones farmacológicas

Clase del Fármaco Concomitante: Nombre del Fármaco	Efecto sobre la concentración de dolutegravir o del fármaco concomitante	Comentario clínico
Agentes Antivirales Anti HIV-1		
Inhibidor de la transcriptasa reversa no nucleósido: Etravirine (<i>ETR</i>) sin inhibidores de proteasa potenciados	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71% C _{max} ↓ 52% C _τ ↓ 88% <i>ETR</i> ↔	Etravirine sin inhibidores de proteasa potenciados disminuyó la concentración plasmática de dolutegravir. La dosis recomendada de <i>TIVICAY</i> para adultos es 50 mg dos veces al día cuando se coadministre con etravirina sin inhibidores de proteasa potenciados. En pacientes pediátricos, la dosis una vez al día basada en el peso corporal debe administrarse dos veces al día. <i>TIVICAY</i> no debe utilizarse con etravirina sin la co administración de darunavir/ritonavir o lopinavir/ritonavir en pacientes resistentes a INI.
Inhibidor de proteasa: Lopinavir/ritonavir + Etravirina	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 7% C _τ ↑ 28% LPV ↔ RTV ↔	Lopinavir/ritonavir y etravirina no cambiaron la concentración plasmática de dolutegravir en un grado clínicamente relevante. No es necesario ningún ajuste a la dosis.
Inhibidor de proteasa: Darunavir/ritonavir + etravirina	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25% C _{max} ↓ 12% C _τ ↓ 36% DRV ↔ RTV ↔	Darunavir/ritonavir y etravirina no cambiaron la concentración plasmática de dolutegravir en un grado clínicamente relevante. No es necesario ningún ajuste a la dosis.
Inhibidor de la transcriptasa reversa no nucleósido: Efavirenz (<i>EFV</i>)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57% C _{max} ↓ 39% C _τ ↓ 75% <i>EFV</i> ↔	Efavirenz disminuyó las concentraciones plasmáticas de dolutegravir. La dosis recomendada de <i>TIVICAY</i> para adultos es de 50 mg dos veces al día cuando se co administra con efavirenz. En pacientes pediátricos, la dosis una vez al día basada en el peso corporal debe administrarse dos veces al día. Cuando sea posible deben usarse combinaciones alternativas que no incluyan efavirenz en pacientes resistentes a INI.
Inhibidor de la transcriptasa reversa no nucleósido: Nevirapine	Dolutegravir ↓	La co administración con nevirapine tiene el potencial de disminuir la concentración plasmática de dolutegravir debido a inducción enzimática, lo cual no ha sido estudiado. Probablemente el efecto de

Clase del Fármaco Concomitante: Nombre del Fármaco	Efecto sobre la concentración de dolutegravir o del fármaco concomitante	Comentario clínico
		nevirapine sobre la exposición a dolutegravir es similar o menor al de efavirenz. La dosis recomendada de <i>TIVICAY</i> para adultos es de 50 mg dos veces al día cuando se co administra con nevirapine. En pacientes pediátricos, la dosis una vez al día basada en el peso corporal debe administrarse dos veces al día. Cuando sea posible deben usarse combinaciones alternativas que no incluyan nevirapine en pacientes resistentes a INI.
Inhibidor de proteasas (PI): Atazanavir (ATV)	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91% C _{max} ↑ 50% C _τ ↑ 180% ATV ↔	Atazanavir aumentó las concentraciones plasmáticas de dolutegravir. No es necesario ajustar la dosis.
Inhibidor de proteasas: Atazanavir/ritonavir (ATV/RTV)	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62% C _{max} ↑ 34% C _τ ↑ 121% ATV ↔ RTV ↔	Atazanavir/ritonavir aumentó las concentraciones plasmáticas de dolutegravir. No es necesario ajustar la dosis.
Inhibidor de proteasas: Tipranavir/ritonavir (TPV/RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 47% C _τ ↓ 76% TPV ↔ RTV ↔	Tipranavir/ritonavir disminuyen las concentraciones de dolutegravir. La dosis recomendada de <i>TIVICAY</i> para adultos es de 50 mg dos veces al día cuando se co administra con tipranavir/ritonavir. En pacientes pediátricos, la dosis una vez al día basada en el peso corporal debe administrarse dos veces al día. Cuando sea posible deben usarse combinaciones alternativas que no incluyan tipranavir/ritonavir en pacientes resistentes a INI.
Inhibidor de proteasas: Fosamprenavir/ritonavir (FPV+/RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35% C _{max} ↓ 24% C _τ ↓ 49% FPV ↔ RTV ↔	Fosamprenavir/ritonavir disminuyen las concentraciones de dolutegravir, pero en base a datos limitados, no ocasionó disminución de la eficacia en los estudios de Fase III. No es necesario ajustar la dosis en pacientes vírgenes a INI. Cuando sea posible deben usarse combinaciones alternativas que

Clase del Fármaco Concomitante: Nombre del Fármaco	Efecto sobre la concentración de dolutegravir o del fármaco concomitante	Comentario clínico
		no incluyan fosamprenavir/ ritonavir en pacientes resistentes a INI.
Inhibidor de proteasas: Nelfinavir	Dolutegravir ↔	Esta interacción no ha sido estudiada. Aunque es un inhibidor del CYP3A4, en base a los datos de otros inhibidores, no se espera un aumento. No es necesario ajustar la dosis.
Inhibidor de proteasas: Lopinavir/ritonavir (LPV+RTV)	DTG ↔ AUC ↓ 4% C _{max} ↔ C _τ ↓ 6% LPV ↔ RTV ↔	Lopinavir/ritonavir no cambia la concentración plasmática de dolutegravir en una forma clínicamente relevante. No es necesario ajustar dosis.
Inhibidor de proteasas: Darunavir/ritonavir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22% C _{max} ↓ 11% C _τ ↓ 38%	Darunavir/ritonavir no cambiaron la concentración plasmática de dolutegravir a un grado clínicamente relevante. No es necesario ajustar la dosis.
Inhibidor de la transcriptasa reversa nucleósido: Tenofovir	Dolutegravir ↔	Tenofovir no cambió la concentración plasmática de dolutegravir a un grado clínicamente relevante. No es necesario ajustar la dosis.
Otros agentes		
Dofetilide Pilsicainida	Dofetilide ↑ Pilsicainida ↑	La co administración de dolutegravir tiene el potencial de aumentar la concentración plasmática de dofetilide o pilsicainida mediante la inhibición del transportador OCT2; la co administración no ha sido estudiada. La co administración de dofetilide o pilsicainida con dolutegravir está contraindicada debido al potencial de toxicidad que ponga en riesgo la vida causada por una concentración elevada de dofetilide o pilsicainida.
Carbamazepina	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% C _{max} ↓ 33% C _τ ↓ 73%	La carbamazepina redujo la concentración plasmática de dolutegravir. La dosis recomendada de <i>TIVICAY</i> para adultos es 50 mg dos veces al día cuando se coadministra con carbamazepina. En pacientes pediátricos, la dosis una vez al día basada en el peso corporal debe administrarse dos veces al día. Se deben utilizar alternativas para la carbamazepina en donde sea posible para los

Clase del Fármaco Concomitante: Nombre del Fármaco	Efecto sobre la concentración de dolutegravir o del fármaco concomitante	Comentario clínico
		pacientes resistentes a INI.
Fenitoína Fenobarbital Hierba de san juan	Dolutegravir ↓	La coadministración con estos inductores metabólicos tiene el potencial de reducir la concentración plasmática de dolutegravir debido a la inducción enzimática y no se ha estudiado. El efecto de estos inductores metabólicos sobre la exposición al dolutegravir probablemente es similar a la carbamazepina. La dosis recomendada de <i>TIVICAY</i> para adultos es 50 mg dos veces al día cuando se coadministra con estos inductores metabólicos. En pacientes pediátricos, la dosis una vez al día basada en el peso corporal debe administrarse dos veces al día. Se deben utilizar combinaciones alternativas que no incluyen estos inductores metabólicos donde sea posible en pacientes resistentes a INI.
Oxcarbazepina	Dolutegravir ↓	No se ha estudiado esta interacción. Aunque es un inductor de CYP3A4, con base en los datos de otros inductores, no se espera una reducción clínicamente significativa en el dolutegravir. No es necesario ningún ajuste a la dosis.
Antiácidos que contienen cationes polivalentes (ej., Mg, Al)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C _{max} ↓ 72% C ₂₄ ↓ 74%	La coadministración de antiácidos que contienen cationes polivalentes disminuyó la concentración plasmática de dolutegravir. Se recomienda que se administre <i>TIVICAY</i> 2 horas antes o 6 horas después de tomar productos antiácidos que contengan cationes polivalentes.
Suplementos con calcio	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39%	Se recomienda que <i>TIVICAY</i> se administre 2 horas antes o 6 horas después de tomar productos conteniendo calcio. Si se administra con alimentos, <i>TIVICAY</i> puede ser administrado al mismo tiempo que los suplementos con calcio.
Suplementos con hierro	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56%	Se recomienda que <i>TIVICAY</i> se administre 2 horas antes o 6 horas después de tomar productos conteniendo hierro. Si se administra con alimentos, <i>TIVICAY</i> puede ser administrado al mismo tiempo que los

Clase del Fármaco Concomitante: Nombre del Fármaco	Efecto sobre la concentración de dolutegravir o del fármaco concomitante	Comentario clínico
		suplementos con hierro.
Metformina	Metformina↑ Cuando se coadministra con 50 mg QD de dolutegravir: Metformina AUC ↑ 79% C _{max} ↑ 66% Cuando se coadministra con 50 mg BID de dolutegravir: Metformina AUC ↑ 145 % C _{max} ↑ 111%	La co administración de <i>TIVICAY</i> aumenta la concentración plasmática de metformina. Se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina cuando se inicie o suspenda la coadministración de dolutegravir con metformina, para mantener el control glucémico.
Rifampicina	Dolutegravir↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 43% C _τ ↓ 72%	Rifampicina disminuyó la concentración plasmática de dolutegravir. La dosis recomendada de <i>TIVICAY</i> para adultos es de 50 mg dos veces al día cuando se co administra con rifampicina. En pacientes pediátricos, la dosis una vez al día basada en el peso corporal debe administrarse dos veces al día. Cuando sea posible deben usarse alternativas a la rifampicina a pacientes resistentes a INI.
Anticonceptivos orales (Etinilestradiol (EE) y Norgestromina (NGMN))	Efecto de dolutegravir: EE ↔ AUC ↑ 3% C _{max} ↓ 1% C _τ ↑ 2% Efecto de dolutegravir: NGMN ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↓ 11% C _τ ↓ 7%	Dolutegravir no cambió las concentraciones plasmáticas de etinil estradiol y norgestromina en un grado clínicamente relevante. No es necesario ajustar la dosis de anticonceptivos orales cuando se co administran con <i>TIVICAY</i> .
Metadona	Efecto de dolutegravir: Metadona ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↔ 0% C _τ ↓ 1%	Dolutegravir no cambió las concentraciones plasmáticas de metadona en un grado clínicamente relevante. No es necesario ajustar la dosis de metadona cuando se co administra con <i>TIVICAY</i> .
Daclatasvir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C _{max} ↑ 29% C _τ ↑ 45%	Daclatasvir no cambió la concentración plasmática de dolutegravir en un grado clínicamente relevante. Dolutegravir no cambió la concentración plasmática de

Clase del Fármaco Concomitante: Nombre del Fármaco	Efecto sobre la concentración de dolutegravir o del fármaco concomitante	Comentario clínico
	Daclatasvir ↔	daclatasvir. No es necesario ningún ajuste de la dosis.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología

El tratamiento con Tivicay debe ser iniciado por un médico con experiencia en el manejo de la infección por HIV.

Tivicay puede tomarse con o sin alimentos.

Método de administración

Adultos

Pacientes infectados con HIV-1 sin resistencia a la clase integrasa

La dosis recomendada de Tivicay es de 50 mg una vez al día.

Pacientes infectados con HIV-1 con resistencia a la clase integrasa (documentada o sospechada clínicamente)

La dosis recomendada de Tivicay es de 50 mg dos veces al día. La decisión para usar Tivicay en tales pacientes debe basarse en el patrón de resistencia a la integrasa.

Adolescentes

En pacientes que no han sido tratados previamente con un inhibidor de integrasas, (12 a menos de 18 años de edad y con peso mayor o igual a 40 kg), la dosis recomendada de Tivicay es de 50 mg una vez al día.

No existen suficientes datos para recomendar una dosis de Tivicay en adolescentes resistentes a inhibidores de integrasas menores de 18 años de edad.

Niños

En pacientes infectados con HIV-1 sin resistencia a la clase de la integrasa, la dosis recomendada de Tivicay en niños (de 6 a menores de 12 años de edad) está determinada de acuerdo al peso corporal del niño. Las dosis recomendadas de acuerdo al peso corporal se presentan en la tabla siguiente.

Dosis recomendadas en Pediatría

Peso corporal (kg)	Dosis
15 a menos de 20	20 mg una vez al día (Tomado en dos tabletas de 10 mg)
20 a menos de 30	25 mg una vez al día
30 a menos de 40	35 mg una vez al día (Tomado en una tableta de 25 mg y una tableta de 10 mg)
40 o mas	50 mg una vez al día

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto versión GDS 08//IPI08 (Julio 2016)
- Información para prescribir versión GDS 08//IPI08 (Julio 2016)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar información clínica adicional que soporte la eficacia y seguridad en el grupo etario propuesto dado que lo allegado incluye una cohorte baja de pacientes (23).

3.1.6.4. 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. 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 continúen 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 prodromático de un acontecimiento cerebrovascular) puede motivar su interrupción inmediata.
Otras enfermedades asociadas a acontecimientos vasculares adversos.	Diabetes mellitus, hiperhomocisteinemia, valvulopatía y fibrilación auricular, dislipoproteinemia y lupus eritematoso sistémico.

Síntomas de TEA

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

Los síntomas de un accidente cerebrovascular pueden incluir:

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

Dificultad repentina para caminar, mareo, pérdida del equilibrio o de la coordinación.

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

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

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

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

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

2. Tumores

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

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

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

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

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

Alanina Aminotransferasa elevada

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

Otras patologías

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

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

Los siguientes procesos pueden aparecer o agravarse en el curso del embarazo y durante el empleo de anticonceptivos hormonales, pero la evidencia de que exista una asociación con su uso no es concluyente: ictericia y/o prurito por colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome

urémico hemolítico; corea de Sydenham; herpes gestacional; pérdida de audición por otosclerosis; angioedema (hereditario).

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

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

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

Ocasionalmente, se puede presentar cloasma sobre todo en las mujeres con antecedentes de cloasma grávidico. 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				Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Aumento de apetito		
Trastornos psiquiátricos	Depresión, Libido disminuida	Labilidad afectiva, Alteración del humor, Cambios del estado de ánimo		
Trastornos del	Cefalea,	Mareo, Hipostesia		

sistema nervioso	Migraña			
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	Molestia por un dispositivo	Complicación relativa a un dispositivo contraceptivo,		

complicaciones de procedimientos terapéuticos	médico, Expulsión de un dispositivo anticonceptivo o vaginal	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.

3.1.6.5. 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.
- Pacientes con trastornos maniacos: Los inhibidores de la recaptación de Serotonina, así como otros medicamentos clasificados como antidepresivos, pueden hacer manifiestos síntomas de manía en pacientes con trastornos bipolares del humor. Synkalar debe emplearse con precaución en pacientes con antecedente de manías.
- Acatisia: La administración de Paroxetina en dosificaciones mayores a las contenidas en Synkalar (> 12.5 mg/día), se ha asociado en un pequeño número de usuarias a la presencia de Acatisia, la cual puede ser más frecuente durante las primeras semanas de tratamiento. Las manifestaciones de agitación psicomotora, inquietud o ansiedad, deben hacer sospechar sobre la presencia de este cuadro clínico y obligan a la evaluación médica oportuna.

- Pacientes con insuficiencia hepática o renal: En pacientes con insuficiencia renal severa (< 30 mL/min) o en aquellos que padecen insuficiencia hepática, se producen aumentos de las concentraciones plasmáticas de Paroxetina. El uso de Synkalar en este tipo de pacientes, está absolutamente supeditado al estricto criterio médico.
- Efectos sobre el estado de vigilia, capacidad de conducir o de operar maquinaria: La administración de Paroxetina en regímenes terapéuticos con dosificaciones mayores a las contenidas en Synkalar (> 12.5 mg/día), no se ha asociado con deterioro alguno de las capacidades cognitivas 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 Synkalar y alcohol.
- Síndrome serotoninérgico: En raras ocasiones se ha asociado al tratamiento con Paroxetina, con la presencia de síntomas sugestivos de síndrome serotoninérgico. Este riesgo es mayor si se combina a la Paroxetina con fármacos serotoninérgicos o sus precursores y/o neurolepticos. En caso de que se presente este tipo de eventos (hipertermia, rigidez, mioclonía, inestabilidad autonómica, fluctuación rápida de los signos vitales y/o alteraciones en el estado mental), se debe

suspender inmediatamente la terapia con Synkalar e iniciarse el tratamiento adecuado de soporte, bajo la estricta vigilancia médica.

- Se han reportado casos aislados de hemorragias en la piel o mucosas en pacientes que han recibido tratamiento con Paroxetina en dosificaciones mayores a las contenidas en Synkalar (> 12.5 mg/día). Synkalar debe emplearse con precaución en pacientes que reciben medicamentos que alteren el perfil del sistema de coagulación como Warfarina y/o los antiinflamatorios no esteroideos (AINE's).
- El riesgo de trombo embolismo venoso durante la menopausia está influido directamente por las condiciones particulares del paciente; este riesgo se puede aumentar con la edad, antecedentes familiares de primer grado con trombo embolismo venoso, inmovilización prolongada por una condición crónica o cirugía de cualquier tipo, obesidad ($IMC > 30$ Kg/m²), trastornos autoinmunes o dilataciones varicosas en los miembros inferiores.
- El riesgo de trombo embolismo arterial durante la menopausia está influido directamente por las condiciones particulares del paciente; este riesgo se puede aumentar por la edad, tabaquismo, dislipoproteinemia, obesidad ($IMC > 30$ Kg/m²), 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 etáreo: 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

Solicitud: 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 considera que la información allegada no permite establecer la seguridad y eficacia del medicamento para la indicación propuesta debido a la inexistencia de estudios comparativos con estrógenos, ya que lo anexado por el interesado son revisiones generales de la literatura y estudios sin comparador activo, por tanto la Sala considera que el interesado debe anexar estudios clínicos comparativos con medicamentos de indicación similar, que permitan evidenciar la seguridad y la eficacia del producto de la referencia en la indicación propuesta

3.1.7 ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA

3.1.7.1 AZIBLEN 0,5 mg

Expediente : 20131948
Radicado : 2017115676
Fecha : 14/08/2017
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición: Cada tableta contiene 0,780 mg de Rasagilina Mesilato equivalente a 0,5 mg de Rasagilina base

Forma farmacéutica: Tableta

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 la concentración mayor está siendo evaluada

3.1.7.2 AZIBLEN 1,0 mg

Expediente : 20131117
Radicado : 2017106371
Fecha : 27/07/2017

Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición: Cada tableta contiene 1,56 mg de Rasagilina Mesilato equivalente a 1mg de Rasagilina base

Forma farmacéutica: Tableta

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios in vitro del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión evidencia que la formulación no cumple con lo establecido en la resolución 1124 de 2016:

“Para optar a una bioexención los productos que contienen un IFA clase 3 todos los excipientes en la formulación del producto propuesto deben ser cualitativamente iguales y cuantitativamente similares a los del producto de comparación, según la definición de los límites de calidad de la OMS sobre los cambios cuantitativos permitidos en excipientes para una variación”.

Por lo anterior, la Sala considera que el interesado debe allegar el estudio *in vivo*.

3.1.7.3 LEFLUNOMIDA 20 MG TABLETA RECUBIERTA

Expediente : 20132018
Radicado : 2017116484
Fecha : 15/08/2017
Interesado : Clínicos y Hospitalarios de Colombia

Composición:
Cada tableta contiene 10mg de Leflunomida
Cada tableta contiene 20mg de Leflunomida

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de bioequivalencia para el producto Leflunomida 20mg y aprobación de los perfiles de disolución para Leflunomida 10mg.

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 ACETATO DE ABIRATERONA TABLETAS de 250 mg

Expediente : 20116619
Radicado : 2016138306 / 2017073843
Fecha : 25/05/2017
Interesado : Dr. Reddy'S Laboratories S.A.S.
Fabricante : Reddy's Laboratories Limited

Composición: Cada tableta contiene 250mg de Acetato de Abiraterona (Micronizada)

Forma farmacéutica: Tableta

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017004009 emitido mediante Acta No. 03 de 2017, numeral 3.2.11 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Estudios Farmacéuticos de Bioequivalencia
- Inserto Versión 00 de Septiembre de 2016
- Información para prescribir Versión 00 de Septiembre de 2016

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 03 de 2017, numeral 3.2.11., se recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto Acetato de Abiraterona 250 mg tabletas fabricado por Dr Reddy's Laboratories Limited de India frente al producto de la referencia Zytiga tabletas fabricado por Janssen Biotech de Inglaterra. Adicionalmente, se recomienda aceptar el inserto y la información para prescribir versión 00 de Septiembre de 2016.

3.1.7.5 KAPTIN® 300

Expediente : 19915484
Radicado : 2016126260 / 2017082706
Fecha : 12/06/2017
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Fabricante : Laboratorios Legrand S.A

Composición: Cada cápsula dura contiene 300mg de Gabapentina

Forma farmacéutica: Cápsula dura

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017004537 emitido mediante Acta No. 28 de 2016, numeral 3.2.9 con el fin de continuar con el proceso de aprobación del estudio de Bioequivalencia del Medicamento Kaptin 300 cápsulas duras, comparadas con el medicamento de Referencia Neurontin 300 mg.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar el estudio de Bioequivalencia del producto Kaptin 300mg, en cuanto que el interesado no dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 28 de 2016, numeral 3.2.9., así:

- No allega la validación de la metodología analítica empleada para la realización del estudio de Bioequivalencia.
- No presenta el certificado de análisis del producto Kaptin 300 lote 2K3CP3 y Neutorin 300 mg lote 084040 con los que se realizó el estudio In vivo.
- No se anexan el 20% de los cromatogramas del análisis plasmático en el estudio de Biodisponibilidad.

3.1.7.6 FENNYN CAPSULA (FENITOINA 100mg)

Expediente : 20104171

Radicado : 2015171676 / 2016077609 / 2017065041/2017055464

Fecha : 10/05/2017

Interesado : Quirupos LTDA

Fabricante : Coaspharma S.A.S.

Composición: Cada capsula de gelatina dura contiene 100mg de Fenitoina Sodica

Forma farmacéutica: Capsula de gelatina dura

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición con el fin de que se revoque la Resolución No. 2017013360 emitida mediante Acta No. 25 de 2016 y se otorgue la aprobación de los perfiles plasmáticos comparativos entre Fennyn (Fenitoina 100mg capsula) y

Epamin (fenitoina 100mg capsula) mediante los cuales se demuestra la equivalencia farmacéutica entre las dos formulaciones a favor de Quirupos Ltda.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y los argumentos presentados en el recurso de reposición y el alcance adjuntado mediante radicado 2017055464 del 2017/04/24, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora se recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto FENNYN CAPSULA (FENITOINA 100mg) fabricado por Coaspharma S.A. de Colombia a favor de Quirupos LTDA frente al producto de la referencia EPAMIN CAPSULAS fabricado por Pfizer S.A. de C.V. México.

3.1.7.7 VECETAM®

Expediente : 20106057
Radicado : 2016023029 / 2017035277
Fecha : 15/03/2017
Interesado : Laboratorios Expofarma S. A.
Fabricante : Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene 500mg de Levetiracetam

Cada comprimido recubierto contiene 1000mg de Levetiracetam

Forma Farmacéutica: Comprimidos recubiertos

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2017007547, emitida mediante Acta No, 28 de 2016, numeral 3.2.5., en el sentido de que se conceptúe sobre los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Se adelante el trámite correspondiente para que se apruebe el estudio farmacocinetico para el producto Vecetam® (Levetiracetam 500mg) con composición: “Cada comprimido recubierto contiene 500mg de Levetiracetam y Vecetam® (Levetiracetam 1000mg) con composición: “Cada comprimido recubierto contiene 10000mg de Levetiracetam, fabricados por Laboratorios Richmond S.A.C.I.F” previa evaluación de los perfiles de disolución, revisión de la información para prescribir allegada mediante radicado No. 2016023029, fecha de última revisión 18/02/2016, y revisión y evaluación del inserto allegado mediante radicado 2016023029, fecha de última revisión 18/02/2016.

- En consecuencia de lo anterior, revoque en su totalidad la Resolución 2017007547 de 24 de febrero de 2017 y apruebe los estudios farmacocinéticos del producto Vecetam® (Levetiracetam 500mg) con composición: "Cada comprimido recubierto contiene 500mg de Levetiracetam y Vecetam® (Levetiracetam 1000mg) con composición: "Cada comprimido recubierto contiene 10000mg de Levetiracetam

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 LAMIVUDINA

Expediente : 19932466
Radicado : 2017122099
Fecha : 25/08/2017
Interesado : Humax Pharmaceutical S.A

Composición: Cada tableta recubierta contiene 150mg de Lamivudina

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 segunda 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.

3.1.7.9 TERMOZEPAL

Expediente : 20131128
Radicado : 2017106678
Fecha : 28/07/2017
Interesado : Pisa Farmaceutica de Colombia S.A

Composición: Cada cápsula contiene 100mg de Temozolomida

Forma farmacéutica: cápsula

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios in vitro para el producto de la referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe: **Allegar la información acerca del tamaño del lote con el que se realizaron los análisis con el fin de poder evaluar el cumplimiento de lo que establece la resolución 1124 de 2016 anexo 1 numeral 7.3.1**

“Las muestras idealmente deben ser tomadas de lotes de escala industrial. Cuando esto no es posible, se pueden utilizar lotes piloto o lotes de producción de pequeña escala, siempre que su tamaño no sea menor al 10% del tamaño de los lotes de producción esperado, o 100.000 unidades, lo que sea mayor, y que se fabriquen con la misma formulación, equipos similares y procesos previstos para los lotes de producción industrial. Un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o datos in vivo, según corresponda”.

Allegar la prueba de solubilidad teniendo en cuenta lo establecido en la resolución 1124 de 2016 Anexo 1 numeral 10.1.1.1.

3.1.7.10 EVISTA 60 MG TABLETA

Expediente : 226962
Radicado : 2015161815
Fecha : 03/12/2015
Interesado : Eli Lilly and Company

Composición: Clorhidrato de raloxifeno 60 mg tableta

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones: El raloxifeno está indicado en la prevención y el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. Evista está indicado para la reducción del riesgo de cáncer invasivo de mama en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. Evista está indicado para la reducción del riesgo de cáncer invasivo de mama en mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de cáncer de mama.

Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad al medicamento, no administrar durante el embarazo y la lactancia. Pacientes con riesgo de eventos tromboembólicos venosos de cualquier causa. No se debe usar en la

premenopausa. Debe ser suspendido en caso de cualquier enfermedad o condición que lleve a un periodo de inmovilización prolongada. La magnitud del riesgo parece ser similar al riesgo reportado con el uso de terapia de reemplazo hormonal, uso concomitante con terapia de reemplazo hormonal sistémica, disfunción hepática, no es efectivo para disminuir la vasodilatación (bochornos y calores) asociados con la deficiencia de estrógeno.

Solicitud: El grupo técnico de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos (SEMPB) de la Comisión Revisora conceptuar acerca de los argumentos técnicos presentados como parte del recurso de reposición en contra de la Resolución No. 2017005648 de 14/02/2017, negación que fue soportada de acuerdo a lo conceptuado en Acta No. 28 de 2016, numeral 3.2.1., en la cual se recomendó negar la adición del fabricante solicitado, por cuanto los perfiles de disolución comparativos fueron realizados a un solo pH, no se allegó validación de la metodología analítica, certificado del producto terminado para lotes provenientes de las dos plantas, ni el soporte del proceso de transferencia tecnológica.

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 XELODA TABLETAS

Expediente : 229745
Radicado : 2017029710
Fecha : 06/03/2017
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 500mg de Capecitabina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios in vitro para la adición de fabricante para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda requerir al interesado en el sentido de:

- Allegar los certificados de producto test y del producto de referencia con los que se realizaron los perfiles de disolución. Recuerde que las potencias de los productos de referencia (comparador) y el producto en estudio (producto test) no debe diferir de $\pm 5\%$ siguiendo lo establecido en la resolución 1124 de 2016, en el numeral 7.3.2. Elección del producto de comparación.
- Debido a que la resolución 1124 de 2016 en su ítem 10.5 *Pruebas de equivalencia in vitro para escalonamiento y cambios posteriores a la aprobación* indica seguir lo establecido en la Guía de la OMS sobre variaciones de los productos farmacéuticos, se les solicita allegar la evidencia de las condiciones que deben cumplirse y de la documentación requerida siguiendo lo establecido en dicha guía de acuerdo al cambio realizado del sitio de manufactura del producto, debido a que en la documentación allegada no se presenta el documento de transferencia de tecnología y validación del proceso de manufactura entre las plantas Roche S.A. ubicadas en Shanghai, China y Toluca, México.

**3.1.7.12 LACOSAMIDA 50
LACOSAMIDA 100
LACOSAMIDA 150
LACOSAMIDA 200**

Expediente : 20130043
Radicado : 2017095581
Fecha : 07/07/2017
Interesado : Clínicos Y Hospitalarios de Colombia

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 50mg de Lacosamida
Cada tableta recubierta contiene 100mg de Lacosamida
Cada tableta recubierta contiene 150mg de Lacosamida
Cada tableta recubierta contiene 200mg de Lacosamida

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de bioequivalencia in vivo, para el producto de la referencia.

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

3.1.7.13 TOXTREX

Expediente : 20130424
Radicado : 2017099477
Fecha : 14/07/2017
Interesado : Xinetix Pharma S.A.S.

Composición:

Cada capsula contiene 4mg de Tolterodina Tartrato

Cada capsula contiene 2mg de Tolterodina Tartrato

Forma farmacéutica: capsulas de liberación extendida

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia para Tolterodina Tartrato 4mg capsulas de liberación extendida y perfiles de disolución comparativos para Tolterodina Tartrato 2mg capsulas de liberación extendida.

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

3.1.7.14 TIOTROPIO

Expediente : 20130290
Radicado : 2017098494
Fecha : 13/07/2017
Interesado : Novamed S.A.

Composición: Cada capsula contiene 15.6mcg de bromuro de tiotropio equivalente a 13mcg de tiotropio

Forma farmacéutica: Polvo seco contenido en cápsula dura

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación del estudio de bioequivalencia para el producto de la referencia.

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

3.1.7.15 DOMIDE® 25mg

Expediente : 20130202
Radicado : 2017097370
Fecha : 12/07/2017
Interesado : Laboratorios Legrand S.A

Composición:
Cada cápsula contiene 25mg de Lenalidomida

Forma farmacéutica: Cápsula

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación del estudio de Bioequivalencia del producto Lenalidomida 25mg cápsula dura versus el producto de referencia Revlimid 25mg cápsulas dura y los perfiles de disolución comparativos realizados con Lenalidomida 15mg cápsula dura, Lenalidomida 10mg cápsula dura y Lenalidomida 5mg cápsula dura

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

3.1.7.16 DOMIDE® 15mg

Expediente : 20130203
Radicado : 2017097387
Fecha : 12/07/2017
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Cada cápsula contiene 15mg de Lenalidomida

Forma farmacéutica: Cápsula

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación del estudio de Bioequivalencia del producto Lenalidomida 25mg cápsula dura versus el producto de referencia Revlimid 25mg cápsulas dura

y los perfiles de disolución comparativos realizados con Lenalidomida 15mg cápsula dura, Lenalidomida 10mg cápsula dura y Lenalidomida 5mg cápsula dura

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

3.1.7.17. DOMIDE® 10mg cápsulas

Expediente : 20130206
Radicado : 2017097395
Fecha : 12/07/2017
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Cada cápsula contiene 10mg de Lenalidomida

Forma farmacéutica: Cápsula

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación del estudio de Bioequivalencia del producto Lenalidomida 25mg cápsula dura versus el producto de referencia Revlimid 25mg cápsulas dura y los perfiles de disolución comparativos realizados con Lenalidomida 15mg cápsula dura, Lenalidomida 10mg cápsula dura y Lenalidomida 5mg cápsula dura

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

3.1.7.18. EUTIROX® 175 µg EUTIROX® 200 µg

Expediente : 20030796 / 20030795
Radicado : 2016176943 / 2017093440 / 2017080865
Fecha : 05/07/2017
Interesado : Merck S.A.
Fabricante : Merck KGaA

Composición:

Cada tableta contiene 175mcg de Levotiroxina Sodica

Cada tableta contiene 200mcg de Levotiroxina Sodica

Forma farmacéutica: Tableta

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017007057 emitido mediante Acta No. 08 de 2017, numeral 3.2.9 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la de la composición del producto terminado (Excipientes) el cual se soporta con estudio de Bioequivalencia. Con esta modificación se incluyen ajustes en el proceso de manufactura, controles de proceso, metodología y especificaciones de producto terminado por alineación a monografía USP.

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

3.1.7.19. OXICODAL 300mg TABLETA RECUBIERTA

Expediente : 19952972
Radicado : 2017077566
Fecha : 02/06/2017
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S
Fabricante : Laboratorios Synthesis S.A.S

Composición:
Cada tableta contiene 300mg de Oxcarbazepina

Forma Farmacéutica: Tabletas

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios in vitro para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que la información allegada trata de estudios de bioexención por proporcionalidad de dosis, debido a que el estudio In vivo para la concentración mayor está siendo evaluado es necesario aplazar el concepto.

3.1.7.20. 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.

3.1.7.21. 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.

3.1.7.22. 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 recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto Apixaban 5mg tabletas fabricado por Macleods Pharmaceuticals Limited Baddi Village Theda, India frente al producto de la referencia Elquis de Bristol Myers Squibb, USA.

3.1.7.23. 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.

3.1.7.24. 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.

3.1.7.25. 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.

3.1.7.26. 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.

3.1.7.27. 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 y los argumentos presentados por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto Capecitabina 500 mg tabletas fabricado por Cipla Ltd India Verna Goa/India, frente al producto de la referencia Xeloda 500 mg tableta de Roche Pharma AG, Alemania.

3.1.7.28. 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, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 26 de 2016, numeral 3.2.6., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de Bioequivalencia para el producto DEMULIN® (Tamsulosina Clorhidrato 0,4mg) cápsulas de liberación prolongada fabricado por Macleods.

Pharmaceuticals Limited con domicilio en Himachal Pradesh, India; frente al producto de referencia Flomax de Laboratorio Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc. con domicilio Ridgefield, CT 06877, USA.

3.1.7.29. NORMODIGEST®

Expediente : 20090680
Radicado : 2015114830/2017060400
Fecha : 03/05/2017
Interesado : BCN Medical S.A.
Fabricante : Reyoung Pharmaceutical Co., Ltd. - China

Composición:
Cada tableta contiene 40mg de Otilonio Bromuro

Forma Farmacéutica: Tableta

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evaluar la información allegada con la solicitud mediante radicados 2015114830 del 02/09/2015 y 2017060400 del 03/05/2017, en el sentido de incluir en Normas Farmacológicas la Forma farmacéutica Tabletas Dispersables para el principio activo Bromuro de Otilonio - 40 mg, conforme la formulación allegada. Como soporte de la solicitud el interesado en folios 1-30 del radicado 2017060400 del 03/05/2017 allegó estudios de Bioequivalencia, en donde se emplea como referencia el producto SPASMOMEN demostrando su equivalencia terapéutica.

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

3.1.7.30. LUNAST

Expediente : 20089298
Radicado : 2016125822/2017061565
Fecha : 04/05/2017
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S.
Fabricante : Laboratorio Franco Colombiano 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, y dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 07 de 2017, numeral 3.12.5., se recomienda negar el estudio de bioequivalencia para el producto Lunast 80 mg y los perfiles de disolución del producto Lunast 40 mg dado que:

1. Aunque allegaron el certificado del producto Lurasidona de 80 mg lote 4A8517, existe inconsistencia entre el valor de ensayo de potencia entre este certificado y el *formato de presentación y evaluación de estudios farmacocinéticos*.
2. Se solicitó allegar los datos de las concentraciones plasmáticas vs tiempo en archivo Excel, como está establecido en el *formato de presentación y evaluación de estudios farmacocinéticos* y, dichos archivos no fueron allegados.
3. El centro en el cual se realizaron los perfiles de disolución no da cumplimiento a lo establecido en el artículo 13 de la resolución 1124 de 2016 y con el numeral 3 de la circular 100-0418-17 (publicada en la página web de Invima). Adicionalmente los perfiles de disolución allegados no cumplen con los criterios de evaluación enumerados en el numeral 10.6 del anexo técnico 1 de la resolución 1124 de 2016.

3.1.7.31. VAROXRED TAB 10 MG

Expediente : 20121065
Radicado : 2016184061
Fecha : 20/12/2017
Interesado : Dr. Reddy's Laboratories S.A.S.

Fabricante : Dr. Reddy's Laboratories Ltd

Composición: Cada tableta contiene 10mg de Ribaroxaban

Forma farmacéutica: Tableta

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios farmacocinéticos (incluyendo estudios in-vivo y estudios in-vitro), adicionalmente solicita la aprobación de inserto e información para prescribir allegado mediante radicado No. 2016184061, para el producto de las referencia.

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

3.1.7.32. CARBAMAZEPINA

Expediente : 44969

Radicado : 2016005218 / 2016119746 / 2017033591

Fecha : 13/03/2017

Interesado : Laboratorios Laproff S.A.

Fabricante : Laboratorios Laproff S.A.

Composición: Cada tableta contiene 200 mg de Carbamazepina

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Anticonvulsivante, enfermedad maniaco depresiva, neuralgia del trigemino.

Contraindicaciones: Insuficiencia renal o hepática, embarazo, a menos que sea absolutamente necesario, lactancia. No debe administrarse concomitantemente con inhibidores de la MAO ni con alcohol. Adminístrese con precaución en pacientes con glaucoma, enfermedad cardiovascular y en pacientes con trastornos sanguíneos.

Puede producir ideas de auto lesiones o suicidio

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición con el fin de revocar la Resolución No. 2017007545 del 24/02/17 por medio de la cual el INVIMA decidió

negar el estudio de Bioequivalencia in vivo del producto Carbamacepina Tabletas 200mg; para que en su lugar se expida el acto administrativo que ordene realizar el estudio de dicho trámite conforme a lo señalado en la resolución 1400 de 2001, norma que es la realmente aplicable, y se remita la actualización a la Sala Especializada de Medicamentos y productos Biológicos para que emita su concepto conforme a dicha disposición.

En caso de no poderse acceder a lo solicitado anteriormente, solicita como petición alterna, se proceda a dar aplicación a lo indicado en el Artículo 17 transitorio de la resolución No. 1124 de 2016 y 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 ratifica el concepto emitido mediante Acta No. 28 de 2016, numeral 3.2.6., por cuanto el Cmáx no se ajusta al rango de aceptación de bioequivalencia, y la carbamazepina por ser un medicamento de estrecho margen terapéutico no le aplicaría el criterio de ampliación de los rangos de aceptación ya que pequeñas variaciones en los niveles plasmáticos pueden provocar serias fallas terapéuticas.

3.1.7.33. CAPECITABINA 500 mg

Expediente : 20113698
Radicado : 2016114473 / 2017049531
Fecha : 10/04/2017
Interesado : Procaps S.A.
Fabricante : Intas Pharmaceuticals LTD.

Composición: Cada tableta contiene 500mg de Capecitabina

Forma farmacéutica: Tableta

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

Cáncer colorrectal: Está indicado como tratamiento adyuvante en el cáncer de colon. Indicado como tratamiento de primera línea en el cáncer colorrectal metastásico.

Cáncer gástrico: Está indicado como tratamiento de primera línea en el cáncer gástrico avanzado.

Contraindicaciones: Contraindicada en pacientes alérgicos a la capecitabina o cualquier otro de sus componentes. Está contraindicada en pacientes con antecedentes de reacciones graves o inesperadas a las fluoropirimidinas o alérgicos al fluorouracilo. Al igual que sucede con otras fluoropirimidinas, está contraindicada en los pacientes con deficiencia conocida de dihidropirimidina-deshidrogenasa (DPD). Capecitabina no debe administrarse con la sorivudina o sus análogos químicamente afines, como brivudina. Capecitabina está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal grave. Las contraindicaciones del docetaxel se aplican también a la biterapia con este medicamento y docetaxel.

Precauciones y advertencias:

Deficiencia de la dihidropirimidina-deshidrogenasa (DPD): en raras ocasiones, efectos secundarios graves e imprevistos (como estomatitis, diarrea, inflamación de las mucosas, neutropenia y neurotoxicidad) asociados al 5-fluorouracilo se han atribuido a una deficiencia de dihidropirimidina-deshidrogenasa (DPD). Los pacientes con actividad baja o nula de DPD, una enzima que interviene en la degradación del fluorouracilo, tienen riesgo elevado de sufrir reacciones graves, potencialmente mortales causadas por el fluorouracilo. Los pacientes con mutaciones heterocigotas compuestas del locus del gen DPYD que ocasionan la ausencia completa de actividad de la DPD tienen mayor riesgo de sufrir estas reacciones adversas; no se debe tratar tales pacientes con Capecitabina. Ninguna dosis ha demostrado ser segura en pacientes con ausencia completa de la actividad de la DPD. En pacientes con deficiencia parcial de la DPD en los que se considere que los beneficios del tratamiento con Capecitabina superan a los riesgos (teniendo en cuenta la idoneidad de un régimen alternativo de quimioterapia que no contenga una fluoropirimidina), se administrará el tratamiento con la máxima precaución, comenzando con una dosis sustancialmente reducida, vigilancia frecuente del paciente y ajustando la dosis según las reacciones adversas. En pacientes con deficiencia de la DPD no diagnosticada tratados con Capecitabina, pueden producirse reacciones adversas potencialmente mortales que se manifiestan como una sobredosis aguda. El tratamiento se suspenderá inmediatamente si se producen eventos adversos agudos de grado 2-4. La retirada permanente se planteará en función de la evaluación clínica del inicio, la duración y la gravedad de las reacciones observadas.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017000723 emitido.

mediante Acta No. 28 de 2016, numeral 3.2.3 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Estudios farmacocinéticos.
- Información para prescribir allegada mediante Radicado No. 2016114473

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 28 de 2016, numeral 3.2.3., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar el estudio de bioequivalencia para el producto Capecitabina 500 mg tabletas fabricado por Intas Pharmaceuticals Ltd en cuanto a que el interesado no explica el comportamiento mostrado del producto test a las 12 horas, donde se observa un aumento en los niveles plasmáticos de la Capecitabina después de haber decrecido. Tampoco se evidencia dentro de los archivos adjuntados, el archivo Excel con los resultados obtenidos de concentración vs tiempo del estudio. Además, la mayoría de las tablas anexas adjuntadas no contienen toda la información pues carecen de encabezados que permitan identificar con certeza el origen del dato (Ejemplo: Folios 98 a 109) y además el interesado anexa diagrama de flujo del proceso de fabricación pero en la información no se establece claramente si el proceso de manufactura ha sufrido cambios desde el 2009 cuando fue desarrollado el estudio hasta la fecha.

3.1.9 MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN

3.1.9.1 TAFINLAR® 50 MG CÁPSULAS DURAS TAFINLAR® 75 MG CÁPSULAS DURAS

Expediente : 20102389 / 20066919
Radicado : 2017111400 / 2017111404
Fecha : 04/08/2017
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada capsula dura contiene 50mg de mesilato de dabrafenib micronizado equivalente a dabrafenib base libre

Cada capsula dura contiene 75mg de mesilato de dabrafenib micronizado equivalente a dabrafenib base libre

Forma farmacéutica: Cápsulas duras

Indicaciones: Tafenlar® está indicado en el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico, con una mutación braf v600e.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes de la formulación.

Precauciones y advertencias:

Pirexia y eventos febriles no infecciosos serios: se reportó fiebre en estudios clínicos. En una minoría de casos, la fiebre estuvo acompañada de escalofríos intensos graves, deshidratación e hipotensión, que en algunos casos condujeron a una insuficiencia renal aguda. La aparición de estos eventos febriles serios no infecciosos generalmente ocurrió dentro del primer mes de terapia. Se observaron eventos febriles no infecciosos graves en 1% de los pacientes en los estudios clínicos, los cuales respondieron bien a la interrupción y/o reducción de la dosis y la terapia de apoyo.

La terapia con tafinlar® debe ser interrumpida si la temperatura del paciente es = 38.5°C. Los pacientes deben ser evaluados en cuanto a signos y síntomas de infección. Se puede reiniciar la administración de tafinlar® una vez que la fiebre se resuelva con el uso de una profilaxis adecuada con medicamentos antiinflamatorios no esteroides o acetaminofén. Si la fiebre está asociada con otros signos o síntomas graves, se debe reiniciar la administración de tafinlar® a una dosis reducida una vez que la fiebre se resuelva, y según lo indique la clínica.

Carcinoma cutáneo de células escamosas (cuscc por sus siglas en inglés): se han reportado casos de cuscc (que incluyen los clasificados como queratoacantoma o subtipo de queratoacantoma mixto) en pacientes tratados con tafinlar®. Se debe realizar una exploración de la piel antes de iniciar la administración de tafinlar® y durante el tratamiento con tafinlar®, cada 2 meses durante los primeros 6 meses de terapia, y luego a intervalos de 3 meses a partir de entonces. Se debe contemplar una exploración adicional 2 meses después de la suspensión de la administración de tafinlar®.

Los casos de cuscc deben manejarse a través de una escisión dermatológica, y se debe continuar el tratamiento con tafinlar® sin ningún ajuste posológico. Se debe instruir a los pacientes para que informen inmediatamente a su médico si desarrollan nuevas lesiones.

Nuevo melanoma primario: se han reportado nuevos casos de melanoma primario en pacientes tratados con tafinlar®. Estos fueron identificados dentro de los primeros 5 meses de terapia y no ameritaron una modificación del tratamiento distinta de la escisión. La monitorización de lesiones cutáneas debe llevarse a cabo de acuerdo con lo descrito para cuscc.

Neoplasias malignas no cutáneas: experimentos in vitro han demostrado una activación paradójica de señalización de mapkinasa en células con brafwild type (o de tipo salvaje) que estuvieron expuestas a inhibidores de braf. Esto podría conducir a un mayor riesgo de desarrollar neoplasias malignas no cutáneas, incluyendo aquellas con mutaciones ras, en pacientes tratados con tafinlar®. Se debe monitorizar a los pacientes según se indique clínicamente.

Uveítis: se han reportado reacciones oftalmológicas, incluyendo uveítis e iritis. Monitorizar a los pacientes en cuanto a signos y síntomas visuales (tales como cambios en la visión, fotofobia y dolor ocular) durante la terapia.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto (NPI) versión Ref.: [2017-PSB-GLC-0869-s, fecha de Distribución 01 de Junio de 2017.
- Declaración Sucinta (NSS) versión Ref.: 2017-PSB-GLC-0869-s, fecha de Distribución 01 de Junio de 2017

Nueva dosificación:
Posología y administración

El tratamiento con Tafenlar debe ser instaurado por un médico experimentado en el uso de tratamientos antineoplásicos.

Posología
Población destinataria general
Adultos

La eficacia y la seguridad de Tafenlar no se han establecido en pacientes afectados por melanoma con BRAF normal (sin mutación o wild-type). Tafenlar no debe utilizarse en pacientes afectados por melanoma con BRAF normal.

Para seleccionar los pacientes aptos para ser tratados con Tafenlar en monoterapia o en combinación con trametinib es necesario confirmar la mutación BRAF V600 mediante una prueba autorizada o validada.

Cuando Tafenlar se utilice en combinación con trametinib, es necesario consultar la información relativa a la prescripción del trametinib.

La dosis recomendada de Tafenlar, tanto en monoterapia como en combinación con trametinib, es de 150 mg dos veces al día (lo que supone una dosis diaria total de 300 mg).

Tafenlar se debe tomar al menos una hora antes o dos horas después de una comida, dejando un intervalo de aproximadamente 12 horas entre dos dosis. Tafenlar se debe tomar a aproximadamente la misma hora todos los días.

Cuando se administran Tafenlar y trametinib en combinación, se debe tomar la dosis diaria de trametinib a la misma hora todos los días, junto con la dosis matutina o vespertina de Tafenlar.

Si se olvida tomar a tiempo una dosis de Tafenlar, la dosis olvidada únicamente se debe tomar si faltan más de 6 horas para la siguiente dosis programada.

Ajustes de la dosis

Tafenlar en monoterapia y tratamiento combinado con Mekinist

La aparición de eventos adversos o reacciones adversas puede exigir una interrupción temporal del tratamiento, una reducción de la dosis o una suspensión definitiva del tratamiento.

No se recomienda modificar la dosis ni interrumpir el tratamiento en el caso de las reacciones adversas de carcinoma de células escamosas (CCE) cutáneo o nuevo melanoma primario.

El tratamiento debe interrumpirse si la temperatura corporal del paciente es igual o superior a 38,5 °C. Se debe evaluar a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección.

Las reducciones de dosis recomendadas y las recomendaciones para la modificación de la dosis se muestran en la Tabla 1 y en la Tabla 2, respectivamente. No se recomienda modificar la dosis de modo que la dosis resultante sea inferior a 50 mg dos veces al día.

Tabla 1 Reducciones recomendadas de la dosis de Tafenlar.

Nivel de dosis	Dosis de Tafenlar
Dosis completa	150 mg dos veces al día
Primera reducción	100 mg dos veces al día

Segunda reducción	75 mg dos veces al día
Tercera reducción	50 mg dos veces al día

Tabla 2 Esquema de modificación de la dosis de Tafenlar

Grado (CTC-AE)*	Modificaciones de la dosis
Grado 1 o grado 2 (tolerable)	Continuar el tratamiento y vigilar a los pacientes según esté clínicamente indicado.
Grado 2 (intolerable) o grado 3	Interrumpir el tratamiento hasta que la toxicidad sea de grado 0 o 1 y reducir la dosis en un nivel cuando se reinicie el tratamiento.
Grado 4	Suspender permanentemente el tratamiento, o interrumpirlo temporalmente hasta que la toxicidad sea de grado 0 a 1 y reducir la dosis en un nivel cuando se reinicie el tratamiento.

* Grado de intensidad de los eventos adversos clínicos según la versión 4.0 de los Criterios terminológicos comunes para eventos adversos (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTC-AE] v4.0).

Cuando las reacciones adversas del paciente se mantengan eficazmente bajo control, se puede considerar volver a aumentar la dosis siguiendo los mismos pasos que para su reducción. La dosis de Tafenlar no debe superar los 150 mg dos veces al día.

Si se producen toxicidades relacionadas con el tratamiento cuando Tafenlar se utiliza en combinación con trametinib, la reducción de la dosis, la interrupción temporal del tratamiento o la suspensión definitiva de este deben aplicarse de forma simultánea para ambos medicamentos, excepto en los casos que se indican a continuación.

Excepciones en las que solo es necesario modificar la dosis de Tafenlar:

- Fiebre
- Uveítis

Actuación en caso de fiebre: Cuando se utiliza Tafenlar en monoterapia o en combinación con trametinib, se debe interrumpir el tratamiento con Tafenlar si la temperatura del paciente alcanza o supera los 38,5 °C; el trametinib se debe seguir administrando a la misma dosis. Debe instaurarse un tratamiento con antitérmicos como ibuprofeno o paracetamol. Se debe evaluar a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección.

Una vez resuelta la fiebre, se puede reanudar la administración de Tafinlar, con la debida profilaxis antifebril, bien:

- Con el mismo nivel de dosis, o
- Reduciendo la dosis en un nivel si la fiebre es recurrente o ha cursado con otros síntomas severos como deshidratación, hipotensión o insuficiencia renal.

Se debe considerar el uso de corticoesteroides orales cuando los antitérmicos sean insuficientes.

Actuación en caso de uveítis: No es necesario modificar la dosis mientras se pueda controlar la inflamación ocular con un tratamiento local eficaz. Si la uveítis no responde al tratamiento ocular local, se debe interrumpir la administración de Tafinlar hasta la resolución de la inflamación ocular y, después, reanudar el tratamiento con Tafinlar reduciendo un nivel la dosis. No es necesario modificar la dosis de trametinib cuando este medicamento se administra en combinación con Tafinlar.

Consulte las pautas de modificación de la dosis en la información relativa a la prescripción de trametinib.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con disfunción renal leve o moderada. Según el análisis de farmacocinética poblacional, la disfunción renal leve y moderada no tenía un efecto significativo en la depuración de dabrafenib administrado por vía oral ni en la concentración de sus metabolitos. No existen datos clínicos en pacientes con disfunción renal severa, por lo que no se puede determinar la posible necesidad de ajustar la dosis en esos casos. Tafinlar se debe utilizar con precaución en pacientes con disfunción renal severa.

Disfunción hepática

No se requieren ajustes de dosis en pacientes con disfunción hepática leve. Según el análisis de farmacocinética poblacional, la disfunción hepática leve no tenía un efecto significativo en la depuración del dabrafenib oral ni en la concentración de sus metabolitos. No existen datos clínicos en sujetos con disfunción hepática de moderada a severa, por lo que no se puede determinar la posible necesidad de ajustar la dosis en esos casos. El metabolismo hepático y la secreción biliar son las principales rutas de eliminación del dabrafenib y sus metabolitos, por lo que los pacientes con disfunción hepática de moderada a severa pueden presentar un aumento de la exposición. Tafinlar se debe utilizar con precaución en pacientes con disfunción hepática moderada o severa.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Tafenlar en pacientes pediátricos. No se recomienda el uso de Tafenlar en ese grupo etario.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes mayores de 65 años.

Nuevas precauciones y advertencias:

Cuando Tafenlar se utilice en combinación con Mekinist es necesario consultar toda la información relativa a la prescripción del trametinib.

Fiebre:

En ensayos clínicos se han notificado casos de fiebre con Tafenlar, tanto en monoterapia como en combinación con trametinib. En un ensayo clínico de fase III en pacientes con melanoma, la incidencia y severidad de la fiebre fue mayor cuando Tafenlar se utilizó en combinación con trametinib (57% [119/209], 7% de grado 3) que cuando se utilizó en monoterapia (33% [69/211], 2% de grado 3). En pacientes con melanoma que recibieron tratamiento combinado con una dosis de 150 mg de dabrafenib («Tafenlar 150 mg») dos veces al día y una dosis de 2 mg de trametinib una vez al día y presentaron fiebre, aproximadamente la mitad de los primeros episodios de fiebre se produjeron en el primer mes de tratamiento. Alrededor de una tercera parte de los pacientes que recibieron el tratamiento combinado y tuvieron fiebre presentaron 3 o más episodios.

La fiebre puede cursar con escalofríos severos, deshidratación e hipotensión, que en algunos casos puede provocar insuficiencia renal aguda. Se deben vigilar los niveles de creatinina sérica y otros indicadores de la función renal durante los episodios severos de fiebre y tras ellos.

Se han observado eventos febriles graves de origen no infeccioso. En los ensayos clínicos, estos eventos respondieron bien a la interrupción del tratamiento, a la reducción de la dosis o a ambos, así como al tratamiento sintomático.

En relación con el tratamiento de la fiebre, consúltese toda la información relativa a la prescripción de trametinib.

Carcinoma de células escamosas (CCE) cutáneo:

Se han descrito casos de CCE cutáneo (que incluyen los clasificados como queratoacantoma o subtipo mixto de queratoacantoma) en pacientes tratados con Tafenlar en monoterapia o en combinación con trametinib. En un estudio de fase III en pacientes con melanoma, el 10% (22/211) de los pacientes que recibieron Tafenlar en monoterapia presentó CCE cutáneo, con una mediana de unas 8 semanas hasta su primera aparición. En los pacientes que recibieron Tafenlar en

combinación con trametinib, el 3% (6/209) presentó CCE cutáneo, y los eventos se produjeron más tarde, con una mediana de 20 a 32 semanas hasta su primera aparición. Más del 90% de los pacientes que recibían Tafinlar y presentaron CCE cutáneo continuó con el tratamiento sin modificación de la dosis.

Se debe realizar una exploración dermatológica antes de iniciar el tratamiento con Tafinlar y cada 2 meses mientras continúe su administración. La vigilancia debe continuar cada 2 o 3 meses durante 6 meses tras la interrupción definitiva del tratamiento con Tafinlar o hasta el inicio de otro tratamiento antineoplásico.

Los casos de CCE cutáneo se deben tratar mediante escisión dermatológica y el tratamiento con Tafinlar se debe continuar sin ningún ajuste de la dosis. Se debe indicar a los pacientes que informen inmediatamente al médico si aparecen nuevas lesiones.

Nuevo melanoma primario:

Se han registrado nuevos melanomas primarios en pacientes tratados con Tafinlar. En ensayos clínicos en pacientes con melanoma, dichos casos se identificaron en los 5 primeros meses de tratamiento y se trataron mediante escisión, sin necesidad de realizar modificaciones en el tratamiento. Se debe vigilar a los pacientes para detectar posibles lesiones cutáneas según lo descrito anteriormente para el CCE cutáneo.

Neoplasia maligna no cutánea secundaria/recurrente:

En experimentos in vitro se ha demostrado la activación paradójica de la señalización mediada por MAP-cinasas en células con BRAF normal y mutaciones de RAS cuando fueron expuestas a inhibidores de BRAF, lo que puede aumentar el riesgo de aparición de neoplasias malignas no cutáneas en los pacientes tratados con Tafinlar. Se han observado casos de neoplasias malignas activadas por RAS en pacientes tratados con inhibidores de BRAF. Se debe vigilar a los pacientes según proceda clínicamente. Antes de continuar el tratamiento con Tafinlar en pacientes con una neoplasia maligna no cutánea que presente una mutación de RAS se deben considerar los beneficios y los riesgos. No es necesario modificar la dosis de trametinib cuando este medicamento se administra en combinación con Tafinlar.

Tras la suspensión definitiva del tratamiento con Tafinlar, se debe continuar la vigilancia para detectar la aparición de neoplasias malignas no cutáneas secundarias/recurrentes durante un periodo de hasta 6 meses o hasta el inicio de otro tratamiento antineoplásico.

Pancreatitis:

En los ensayos clínicos en pacientes con melanoma metastásico se ha notificado pancreatitis en menos del 1 % de los pacientes tratados con Tafinlar. Uno de los

episodios ocurrió el primer día de la administración del medicamento a un paciente con melanoma, y volvió a aparecer tras administrar una dosis reducida. El dolor abdominal idiopático se debe investigar de inmediato e incluir la determinación de la amilasa y la lipasa séricas. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes cuando se reinicie la administración de Tafenlar tras un episodio de pancreatitis.

Uveítis:

El tratamiento con Tafenlar se ha asociado a la aparición de uveítis (incluida la iritis). Durante el tratamiento, se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas oculares (como cambios en la visión, fotofobia y dolor ocular).

Hemorragia:

En pacientes tratados con Tafenlar en combinación con trametinib se han producido complicaciones hemorrágicas, algunas de ellas graves. Entre los 559 pacientes tratados con Tafenlar en combinación con trametinib hubo 6 casos mortales de hemorragia intracraneal (1%). En el estudio MEK115306 (COMBI-d) hubo 3 casos y en el MEK116513 (COMBI-v) hubo otros 3.

Si aparecen síntomas de hemorragia en los pacientes, es necesario que reciban asistencia médica inmediatamente.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

Melanoma irresecable o metastásico

Tafenlar en monoterapia:

El perfil toxicológico de Tafenlar en monoterapia se basa en datos de cinco estudios clínicos en monoterapia que incluyeron 578 pacientes afectados por melanoma metastásico irresecable o metastásico con mutación BRAF V600. Aproximadamente el 30% de los pacientes recibió tratamiento con Tafenlar durante más de 6 meses. En la población conjunta para el análisis de seguridad de Tafenlar, los eventos adversos más frecuentes (frecuencia $\geq 15\%$) fueron hiperqueratosis, cefalea, fiebre, artralgia, fatiga, náuseas, papiloma cutáneo, alopecia, exantema y vómitos.

Tratamiento combinado con Tafenlar y trametinib:

La seguridad del tratamiento con Tafenlar en combinación con trametinib se evaluó en dos estudios aleatorizados de fase III en pacientes con melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF V600, tratados con 150 mg de dabrafenib («Tafenlar 150 mg») administrado por vía oral dos veces al día y 2 mg de trametinib administrado por vía oral una vez al día. Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) observadas durante el tratamiento combinado con Tafenlar y trametinib fueron fiebre, fatiga, náuseas, cefalea, escalofríos, diarrea, exantema, artralgia, hipertensión, vómitos, edema periférico y tos.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos en pacientes con melanoma metastásico:

Los eventos adversos registrados en los estudios clínicos en pacientes con melanoma metastásico se enumeran con arreglo a las clases principales de órganos, aparatos o sistemas del MedDRA, en la Tabla 3 para Tafinlar en monoterapia y en la Tabla 4 para Tafinlar en combinación con trametinib.

En cada clase, los eventos adversos se enumeran por orden decreciente de frecuencia. Las categorías de frecuencias de los distintos efectos adversos se ajustan a la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$).

Tabla 3 Eventos adversos asociados a Tafinlar en monoterapia

Eventos adversos	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones	
Rinofaringitis	Frecuente
Neoplasias benignas y malignas (incl. quistes y pólipos)	
Papiloma	Muy frecuente
Acrocordón (fibroma blando), carcinoma de células escamosas (CCE) cutáneo incluido el CCE de la piel, el CCE in situ (enfermedad de Bowen) y el queratoacantoma, queratosis seborreica	Frecuente
Nuevo melanoma primario	Infrecuente
Trastornos del sistema inmunitario	
Hipersensibilidad	Infrecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Disminución del apetito	Muy frecuente
Hipofosfatemia	Frecuente
Hiper glucemia	
Trastornos del sistema nervioso	
Cefalea	Muy frecuente
Trastornos oculares	
Uveítis	Infrecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	

Eventos adversos	Categoría de frecuencia
Tos	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales	
Náuseas, vómitos, diarrea	Muy frecuente
Estreñimiento	Frecuente
Pancreatitis	Infrecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Efectos cutáneos (exantema, hiperqueratosis), alopecia, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Muy frecuente
Efectos cutáneos (queratosis actínica, lesión cutánea, xerodermia, eritema, prurito)	Frecuente
Paniculitis	Infrecuente
Reacción de fotosensibilidad ¹⁾	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Artralgia, mialgia, dolor en una extremidad	Muy frecuente
Trastornos renales	
Insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda	Infrecuente
Nefritis tubulointersticial	Rara
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Astenia, escalofríos, fatiga, fiebre	Muy frecuente
Síndrome pseudogripal	Frecuente
¹⁾ Los casos de fotosensibilidad también se observaron tras la comercialización. Todos los casos notificados en los ensayos clínicos fueron de grado 1 y no se precisó una modificación de la dosis.	

La Tabla 4 muestra los eventos adversos observados durante el uso de Tabinlar en combinación con trametinib; se indican los datos correspondientes al estudio aleatorizado de fase III con doble enmascaramiento MEK115306 (N=209) y los datos de seguridad combinados correspondientes al estudio MEK115306 (N=209) y al estudio aleatorizado de fase III sin enmascaramiento MEK116513 (N=350).

Tabla 4 Eventos adversos asociados al uso combinado de Tabinlar y Mekinist

Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) <i>n</i> =209	<u>MEK115306 (COMBI-d)</u> <u>más</u> <u>MEK116513 (COMBI-v)</u> <u>Datos de seguridad</u> <u>combinados</u> <u>n=559</u>
Infecciones e infestaciones		
Infección de las vías urinarias	Muy frecuente	Frecuente
Rinofaringitis	Muy frecuente	Muy frecuente
Celulitis	Frecuente	Frecuente
Foliculitis	Frecuente	Frecuente
Paroniquia	Frecuente	Frecuente
Exantema pustuloso	Frecuente	Frecuente
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)		
Carcinoma de células escamosas (CCE) cutáneo, que abarca: CCE de la piel, CCE in situ (enfermedad de Bowen) y queratoacantoma	Frecuente	Frecuente
Papiloma, incluido el papiloma cutáneo	Frecuente	Frecuente
Queratosis seborreica	Frecuente	Frecuente
Acrocordón (fibroma blando)	Frecuente	Infrecuente
Nuevo melanoma primario	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Neutropenia	Muy frecuente	Frecuente
Anemia	Frecuente	Frecuente
Trombocitopenia	Frecuente	Frecuente
Leucopenia	Frecuente	Frecuente
Trastornos del sistema inmunitario		
Hipersensibilidad	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Disminución del apetito	Muy frecuente	Muy frecuente
Deshidratación	Frecuente	Frecuente
Hiperglucemia	Frecuente	Frecuente

Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) <i>n</i> =209	<u>MEK115306 (COMBI-d)</u> <u>más</u> <u>MEK116513 (COMBI-v)</u> <u>Datos de seguridad</u> <u>combinados</u> <u><i>n</i>=559</u>
Hiponatremia	Frecuente	Frecuente
Hipofosfatemia	Frecuente	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	Muy frecuente	Muy frecuente
Mareo	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos oculares		
Visión borrosa	Frecuente	Frecuente
Deficiencia visual	Frecuente	Frecuente
Coriorretinopatía	Infrecuente	Infrecuente
Uveítis	Infrecuente	Infrecuente
Desprendimiento de retina	Infrecuente	Infrecuente
Edema periorbitario	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos cardíacos		
Disminución de la fracción de eyección	Frecuente	Frecuente
Disfunción del ventrículo izquierdo	No notificado	Infrecuente
Insuficiencia cardíaca	No notificado	Infrecuente
Bradicardia	Frecuente	Frecuente
Trastornos vasculares		
Hipertensión	Muy frecuente	Muy frecuente
Hemorragia ⁽¹⁾	Muy frecuente	Muy frecuente
Hipotensión	Frecuente	Frecuente
Linfoedema	Infrecuente	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	Muy frecuente	Muy frecuente
Disnea	Frecuente	Frecuente
Neumonitis	Infrecuente	Infrecuente
Enfermedad pulmonar intersticial	No notificado	Infrecuente
Trastornos gastrointestinales		
Dolor abdominal	Muy frecuente	Muy frecuente

Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) <i>n</i> =209	<u>MEK115306 (COMBI-d)</u> <u>más</u> <u>MEK116513 (COMBI-v)</u> <u>Datos de seguridad</u> <u>combinados</u> <u>n=559</u>
Estreñimiento	Muy frecuente	Muy frecuente
Diarrea	Muy frecuente	Muy frecuente
Náuseas	Muy frecuente	Muy frecuente
Vómitos	Muy frecuente	Muy frecuente
Xerostomía	Frecuente	Frecuente
Estomatitis	Frecuente	Frecuente
Pancreatitis	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Xerodermia	Muy frecuente	Muy frecuente
Prurito	Muy frecuente	Muy frecuente
Exantema	Muy frecuente	Muy frecuente
Dermatitis acneiforme	Muy frecuente	Frecuente
Eritema	Frecuente	Frecuente
Queratosis actínica	Frecuente	Frecuente
Sudores nocturnos	Frecuente	Frecuente
Hiperqueratosis	Frecuente	Frecuente
Alopecia	Frecuente	Frecuente
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Frecuente	Frecuente
Lesión cutánea	Frecuente	Frecuente
Hiperhidrosis	Frecuente	Frecuente
Fisuras de la piel	Frecuente	Frecuente
Paniculitis	Frecuente	Frecuente
Reacción de fotosensibilidad ²⁾	Frecuente	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Artralgia	Muy frecuente	Muy frecuente
Mialgia	Muy frecuente	Muy frecuente
Dolor en una extremidad	Muy frecuente	Muy frecuente
Espasmos musculares	Frecuente	Frecuente
Incremento de la creatina fosfoquinasa en sangre	Frecuente	Frecuente

Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) <i>n</i> =209	<u>MEK115306 (COMBI-d)</u> <u>más</u> <u>MEK116513 (COMBI-v)</u> <u>Datos de seguridad</u> <u>combinados</u> <u><i>n</i>=559</u>
Rabdomiólisis	No notificado	Infrecuente
Trastornos renales		
Insuficiencia renal	Infrecuente	Frecuente
Nefritis	Infrecuente	Infrecuente
Insuficiencia renal aguda	No notificado	Infrecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga	Muy frecuente	Muy frecuente
Edema periférico	Muy frecuente	Muy frecuente
Fiebre	Muy frecuente	Muy frecuente
Escalofríos	Muy frecuente	Muy frecuente
Astenia	Muy frecuente	Muy frecuente
Inflamación de mucosas	Frecuente	Frecuente
Síndrome pseudogripal	Frecuente	Frecuente
Edema facial	Frecuente	Frecuente
Exploraciones complementarias		
Alanina aminotransferasa elevada	Muy frecuente	Muy frecuente
Aspartato aminotransferasa elevada	Muy frecuente	Muy frecuente
Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	Frecuente	Frecuente
γ-glutamilttransferasa elevada	Frecuente	Frecuente
1) La mayoría de los episodios hemorrágicos fueron leves. Se han notificado eventos graves, definidos como hemorragias sintomáticas en una zona u órgano críticos, así como hemorragias intracraneales mortales. 2) <u>Los casos de fotosensibilidad también se observaron tras la comercialización. Todos los casos notificados en los ensayos clínicos fueron de grado 1 y no se precisó una modificación de la dosis.</u>		

Nuevas interacciones:

Efectos de otros fármacos sobre Tafinlar:

Los estudios in vitro indican que el dabrafenib se metaboliza principalmente por las enzimas 2C8 y 3A4 del citocromo P450 (CYP2C8 y CYP3A4). Los datos farmacocinéticos mostraron un incremento en la $C_{máx}$ (33%) y el AUC (71%) del dabrafenib tras dosis múltiples cuando el medicamento se administró conjuntamente con ketoconazol (un inhibidor de CYP3A4); asimismo, el AUC del hidroxi-dabrafenib y el desmetil-dabrafenib aumentó un 82% y un 68%, respectivamente.

Se observó una disminución (del 16%) en el AUC del carboxi-dabrafenib. La administración simultánea de dabrafenib y gemfibrozilo (un inhibidor de CYP2C8) provocó un incremento (del 47%) del AUC del dabrafenib tras dosis múltiples, sin cambios significativos en la concentración de los metabolitos. Los datos farmacocinéticos mostraron un descenso en la $C_{máx}$ (27%) y el AUC (34%) tras dosis múltiples de dabrafenib con la coadministración con rifampicina (inductor del CYP3A4/CYP2C8). No se observaron cambios relevantes en el AUC para el hidroxi-dabrafenib, hubo un aumento del AUC del 73% para el carboxi-dabrafenib y una disminución del AUC del 30% para el desmetil-dabrafenib. Es probable que los medicamentos que sean inhibidores o inductores potentes del CYP2C8 o CYP3A4 aumenten o reduzcan, respectivamente, las concentraciones de dabrafenib.

Si es posible, se debe evaluar la posibilidad de administrar fármacos alternativos durante el tratamiento con Tafinlar. Se debe tener cautela a la hora de administrar inhibidores potentes de CYP2C8 o CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, nefazodona, claritromicina, ritonavir, gemfibrozilo) o inductores potentes de dichas enzimas (p. ej., rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, hipérico o hierba de san Juan) conjuntamente con Tafinlar.

Medicamentos que afectan al pH gástrico:

La administración concomitante de dosis múltiples de 150 mg de dabrafenib dos veces al día y 40 mg de rabeprazol (un fármaco elevador del pH) una vez al día provocó un aumento del 3% en el AUC del dabrafenib y un descenso del 12% en su $C_{máx}$. Estos cambios en el AUC y la $C_{máx}$ del dabrafenib no se consideran clínicamente significativos. No se prevé que los medicamentos que alteran el pH del tubo digestivo superior (p. ej., inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de los receptores H₂, antiácidos) reduzcan la biodisponibilidad del dabrafenib.

Efectos de Tafinlar sobre otros medicamentos:

El dabrafenib induce el metabolismo mediado por CYP3A4 y CYP2C9 y quizá pueda inducir otras enzimas como CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19 y UDP-glucuronosiltransferasas (UGT). El dabrafenib también puede inducir determinados transportadores como la glucoproteína P (P-gp).

En un estudio clínico en 12 pacientes que recibieron una dosis única de midazolam (un sustrato de CYP3A4), la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC disminuyeron un 61% y un 74%, respectivamente, con la administración concomitante de dosis múltiples de 150 mg de Tafilnar dos veces al día. En otro estudio en 14 pacientes, la administración de dosis múltiples de Tafilnar disminuyó el AUC de la S-warfarina (sustrato de CYP2C9) y R-warfarina (sustrato de CYP3A4/CYP1A2) tras la administración de una única dosis en un 37% y un 33%, respectivamente, con un pequeño incremento de la $C_{m\acute{a}x}$ (18% y 19%, respectivamente). La coadministración de dabrafenib con medicamentos afectados por la inducción de CYP3A4 o CYP2C9, como los anticonceptivos hormonales, la warfarina o la dexametasona puede dar lugar a una disminución de sus concentraciones y una pérdida de eficacia. Si la administración concomitante de estos medicamentos es necesaria, se debe vigilar a los pacientes para detectar una pérdida de la eficacia o considerar la sustitución de estos medicamentos.

Tratamiento combinado con dosis fijas o variables

Combinación con Mekinist:

La administración concomitante de dosis múltiples de 150 mg de Tafilnar dos veces al día y 2 mg de trametinib una vez al día provocó un aumento del 16% en la $C_{m\acute{a}x}$ del dabrafenib y del 23% en su AUC. En un análisis de farmacocinética poblacional, se calculó un pequeño descenso de la biodisponibilidad del trametinib, correspondiente a una disminución del 12% del AUC, cuando Tafilnar se administra en combinación con dabrafenib. Estos cambios en la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC del dabrafenib y el trametinib se consideran clínicamente irrelevantes. Consulte en la información relativa a la prescripción de dabrafenib las directrices sobre interacciones farmacológicas asociadas al dabrafenib en monoterapia.

Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear

Embarazo

Resumen de los riesgos

Tafilnar puede provocar daños fetales si se administra a embarazadas. No existen estudios adecuados y bien controlados sobre el uso de Tafilnar durante el embarazo. En estudios sobre la función reproductora en animales (ratas), el dabrafenib indujo embriotoxicidad y teratogenia. Tras una exposición prenatal al dabrafenib en concentraciones de 0,5 veces las alcanzadas en el ser humano tras la administración de la máxima dosis recomendada de 150 mg dos veces al día, se observó una mayor incidencia de casos de retraso en el desarrollo esquelético y de peso fetal reducido. Tras una exposición prenatal al dabrafenib en concentraciones 3 veces mayores que las alcanzadas en el ser humano tras la administración de la máxima dosis recomendada de 150 mg dos veces al día se observaron casos de muerte embrionaria, comunicación interventricular y alteraciones en la forma del timo. Debe advertirse a las pacientes embarazadas del riesgo para el feto.

Datos en animales

En un estudio combinado en ratas para investigar los efectos sobre el desarrollo embriofetal, los animales recibieron dabrafenib por vía oral en dosis de hasta 300 mg/kg/día durante el periodo de la organogénesis. Con 20 mg/kg/día, la exposición sistémica materna (AUC) fue de 4,1 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, lo que corresponde aproximadamente a 0,5 veces la exposición alcanzada en el ser humano cuando se administra la máxima dosis recomendada de 150 mg dos veces al día. La toxicidad para el desarrollo se manifestó en forma de retrasos en el desarrollo esquelético y peso fetal reducido. Con una dosis de 300 mg/kg/día, la exposición sistémica materna (AUC) fue de 22,6 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, lo que corresponde aproximadamente a 3 veces la exposición alcanzada en el ser humano cuando se administra la máxima dosis recomendada de 150 mg dos veces al día. La toxicidad para el desarrollo se manifestó en forma de muerte embrionaria, comunicación interventricular y alteraciones en la forma del timo.

Lactancia

Resumen de los riesgos

No existen datos sobre el efecto de Tafilnar sobre el niño amamantado ni sobre el efecto de Tafilnar en la producción de leche materna. Como numerosos fármacos pasan a la leche materna humana, y ante la posibilidad de reacciones adversas causadas por Tafilnar en los lactantes amamantados, debe advertirse a las mujeres lactantes de los riesgos para el niño. Los beneficios de la lactancia materna para el desarrollo y la salud del niño deben sopesarse con la necesidad clínica de que la madre reciba Tafilnar y con los posibles efectos adversos sobre el lactante causados por Tafilnar o por la enfermedad subyacente de la madre.

Mujeres y varones con capacidad de procrear

Anticoncepción

Se debe advertir a las mujeres con capacidad de procrear de que en estudios en animales se ha demostrado que Tafilnar es nocivo para el desarrollo del feto. Se recomienda que las mujeres con capacidad de procrear que sean sexualmente activas utilicen un método anticonceptivo eficaz (con una tasa de embarazos accidentales inferior al 1%) durante el tratamiento con Tafilnar y durante las cuatro semanas posteriores a la finalización de dicho tratamiento.

Tafilnar puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales, por lo que se debe utilizar un método anticonceptivo alternativo, como los métodos de barrera.

Esterilidad

No hay datos al respecto en seres humanos. En animales, se han observado efectos adversos sobre los órganos reproductores masculinos. Debe informarse a los pacientes y varones del riesgo de afectación de la espermatogénesis, afectación que puede ser irreversible.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto (NPI) versión Ref.: [2017-PSB-GLC-0869-s, fecha de Distribución 01 de Junio de 2017.**
- **Declaración Sucinta (NSS) versión Ref.: 2017-PSB-GLC-0869-s, fecha de Distribución 01 de Junio de 2017**

**Nueva dosificación:
Posología y administración**

El tratamiento con Tafenlar debe ser instaurado por un médico experimentado en el uso de tratamientos antineoplásicos.

**Posología
Población destinataria general**

Adultos

La eficacia y la seguridad de Tafenlar no se han establecido en pacientes afectados por melanoma con BRAF normal (sin mutación o wild-type). Tafenlar no debe utilizarse en pacientes afectados por melanoma con BRAF normal.

Para seleccionar los pacientes aptos para ser tratados con Tafenlar en monoterapia o en combinación con trametinib es necesario confirmar la mutación BRAF V600 mediante una prueba autorizada o validada.

Cuando Tafenlar se utilice en combinación con trametinib, es necesario consultar la información relativa a la prescripción del trametinib.

La dosis recomendada de Tafenlar, tanto en monoterapia como en combinación con trametinib, es de 150 mg dos veces al día (lo que supone una dosis diaria total de 300 mg).

Tafinlar se debe tomar al menos una hora antes o dos horas después de una comida, dejando un intervalo de aproximadamente 12 horas entre dos dosis. Tafinlar se debe tomar a aproximadamente la misma hora todos los días.

Cuando se administran Tafinlar y trametinib en combinación, se debe tomar la dosis diaria de trametinib a la misma hora todos los días, junto con la dosis matutina o vespertina de Tafinlar.

Si se olvida tomar a tiempo una dosis de Tafinlar, la dosis olvidada únicamente se debe tomar si faltan más de 6 horas para la siguiente dosis programada.

Ajustes de la dosis

Tafinlar en monoterapia y tratamiento combinado con Mekinist

La aparición de eventos adversos o reacciones adversas puede exigir una interrupción temporal del tratamiento, una reducción de la dosis o una suspensión definitiva del tratamiento.

No se recomienda modificar la dosis ni interrumpir el tratamiento en el caso de las reacciones adversas de carcinoma de células escamosas (CCE) cutáneo o nuevo melanoma primario.

El tratamiento debe interrumpirse si la temperatura corporal del paciente es igual o superior a 38,5 °C. Se debe evaluar a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección.

Las reducciones de dosis recomendadas y las recomendaciones para la modificación de la dosis se muestran en la Tabla 1 y en la Tabla 2, respectivamente. No se recomienda modificar la dosis de modo que la dosis resultante sea inferior a 50 mg dos veces al día.

Tabla 1 Reducciones recomendadas de la dosis de Tafinlar.

Nivel de dosis	Dosis de Tafinlar
Dosis completa	150 mg dos veces al día
Primera reducción	100 mg dos veces al día
Segunda reducción	75 mg dos veces al día
Tercera reducción	50 mg dos veces al día

Tabla 2 Esquema de modificación de la dosis de Tafinlar

Grado (CTC-AE)*	Modificaciones de la dosis
Grado 1 o grado 2 (tolerable)	Continuar el tratamiento y vigilar a los pacientes según esté clínicamente indicado.
Grado 2 (intolerable) o grado 3	Interrumpir el tratamiento hasta que la toxicidad sea de grado 0 o 1 y reducir la dosis en un nivel cuando se reinicie el tratamiento.
Grado 4	Suspender permanentemente el tratamiento, o interrumpirlo temporalmente hasta que la toxicidad sea de grado 0 a 1 y reducir la dosis en un nivel cuando se reinicie el tratamiento.

* Grado de intensidad de los eventos adversos clínicos según la versión 4.0 de los Criterios terminológicos comunes para eventos adversos (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTC-AE] v4.0).

Cuando las reacciones adversas del paciente se mantengan eficazmente bajo control, se puede considerar volver a aumentar la dosis siguiendo los mismos pasos que para su reducción. La dosis de Tafenlar no debe superar los 150 mg dos veces al día.

Si se producen toxicidades relacionadas con el tratamiento cuando Tafenlar se utiliza en combinación con trametinib, la reducción de la dosis, la interrupción temporal del tratamiento o la suspensión definitiva de este deben aplicarse de forma simultánea para ambos medicamentos, excepto en los casos que se indican a continuación.

Excepciones en las que solo es necesario modificar la dosis de Tafenlar:

- Fiebre
- Uveítis

Actuación en caso de fiebre: Cuando se utiliza Tafenlar en monoterapia o en combinación con trametinib, se debe interrumpir el tratamiento con Tafenlar si la temperatura del paciente alcanza o supera los 38,5 °C; el trametinib se debe seguir administrando a la misma dosis. Debe instaurarse un tratamiento con antitérmicos como ibuprofeno o paracetamol. Se debe evaluar a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección.

Una vez resuelta la fiebre, se puede reanudar la administración de Tafenlar, con la debida profilaxis antifebril, bien:

- Con el mismo nivel de dosis, o
- Reduciendo la dosis en un nivel si la fiebre es recurrente o ha cursado con otros síntomas severos como deshidratación, hipotensión o insuficiencia renal.

Se debe considerar el uso de corticoesteroides orales cuando los antitérmicos sean insuficientes.

Actuación en caso de uveítis: No es necesario modificar la dosis mientras se pueda controlar la inflamación ocular con un tratamiento local eficaz. Si la uveítis no responde al tratamiento ocular local, se debe interrumpir la administración de Tabinlar hasta la resolución de la inflamación ocular y, después, reanudar el tratamiento con Tabinlar reduciendo un nivel la dosis. No es necesario modificar la dosis de trametinib cuando este medicamento se administra en combinación con Tabinlar.

Consulte las pautas de modificación de la dosis en la información relativa a la prescripción de trametinib.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con disfunción renal leve o moderada. Según el análisis de farmacocinética poblacional, la disfunción renal leve y moderada no tenía un efecto significativo en la depuración de dabrafenib administrado por vía oral ni en la concentración de sus metabolitos. No existen datos clínicos en pacientes con disfunción renal severa, por lo que no se puede determinar la posible necesidad de ajustar la dosis en esos casos. Tabinlar se debe utilizar con precaución en pacientes con disfunción renal severa.

Disfunción hepática

No se requieren ajustes de dosis en pacientes con disfunción hepática leve. Según el análisis de farmacocinética poblacional, la disfunción hepática leve no tenía un efecto significativo en la depuración del dabrafenib oral ni en la concentración de sus metabolitos. No existen datos clínicos en sujetos con disfunción hepática de moderada a severa, por lo que no se puede determinar la posible necesidad de ajustar la dosis en esos casos. El metabolismo hepático y la secreción biliar son las principales rutas de eliminación del dabrafenib y sus metabolitos, por lo que los pacientes con disfunción hepática de moderada a severa pueden presentar un aumento de la exposición. Tabinlar se debe utilizar con precaución en pacientes con disfunción hepática moderada o severa.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Tabinlar en pacientes pediátricos. No se recomienda el uso de Tabinlar en ese grupo etario.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes mayores de 65 años.

Nuevas precauciones y advertencias:

Cuando Tafenlar se utilice en combinación con Mekinist es necesario consultar toda la información relativa a la prescripción del trametinib.

Fiebre:

En ensayos clínicos se han notificado casos de fiebre con Tafenlar, tanto en monoterapia como en combinación con trametinib. En un ensayo clínico de fase III en pacientes con melanoma, la incidencia y severidad de la fiebre fue mayor cuando Tafenlar se utilizó en combinación con trametinib (57% [119/209], 7% de grado 3) que cuando se utilizó en monoterapia (33% [69/211], 2% de grado 3). En pacientes con melanoma que recibieron tratamiento combinado con una dosis de 150 mg de dabrafenib («Tafenlar 150 mg») dos veces al día y una dosis de 2 mg de trametinib una vez al día y presentaron fiebre, aproximadamente la mitad de los primeros episodios de fiebre se produjeron en el primer mes de tratamiento. Alrededor de una tercera parte de los pacientes que recibieron el tratamiento combinado y tuvieron fiebre presentaron 3 o más episodios.

La fiebre puede cursar con escalofríos severos, deshidratación e hipotensión, que en algunos casos puede provocar insuficiencia renal aguda. Se deben vigilar los niveles de creatinina sérica y otros indicadores de la función renal durante los episodios severos de fiebre y tras ellos.

Se han observado eventos febriles graves de origen no infeccioso. En los ensayos clínicos, estos eventos respondieron bien a la interrupción del tratamiento, a la reducción de la dosis o a ambos, así como al tratamiento sintomático.

En relación con el tratamiento de la fiebre, consúltase toda la información relativa a la prescripción de trametinib.

Carcinoma de células escamosas (CCE) cutáneo:

Se han descrito casos de CCE cutáneo (que incluyen los clasificados como queratoacantoma o subtipo mixto de queratoacantoma) en pacientes tratados con Tafenlar en monoterapia o en combinación con trametinib. En un estudio de fase III en pacientes con melanoma, el 10% (22/211) de los pacientes que recibieron Tafenlar en monoterapia presentó CCE cutáneo, con una mediana de unas 8 semanas hasta su primera aparición. En los pacientes que recibieron Tafenlar en combinación con trametinib, el 3% (6/209) presentó CCE cutáneo, y los eventos se produjeron más tarde, con una mediana de 20 a 32 semanas hasta su primera aparición. Más del 90% de

los pacientes que recibían Tafenlar y presentaron CCE cutáneo continuó con el tratamiento sin modificación de la dosis.

Se debe realizar una exploración dermatológica antes de iniciar el tratamiento con Tafenlar y cada 2 meses mientras continúe su administración. La vigilancia debe continuar cada 2 o 3 meses durante 6 meses tras la interrupción definitiva del tratamiento con Tafenlar o hasta el inicio de otro tratamiento antineoplásico.

Los casos de CCE cutáneo se deben tratar mediante escisión dermatológica y el tratamiento con Tafenlar se debe continuar sin ningún ajuste de la dosis. Se debe indicar a los pacientes que informen inmediatamente al médico si aparecen nuevas lesiones.

Nuevo melanoma primario:

Se han registrado nuevos melanomas primarios en pacientes tratados con Tafenlar. En ensayos clínicos en pacientes con melanoma, dichos casos se identificaron en los 5 primeros meses de tratamiento y se trataron mediante escisión, sin necesidad de realizar modificaciones en el tratamiento. Se debe vigilar a los pacientes para detectar posibles lesiones cutáneas según lo descrito anteriormente para el CCE cutáneo.

Neoplasia maligna no cutánea secundaria/recurrente:

En experimentos in vitro se ha demostrado la activación paradójica de la señalización mediada por MAP-quinasas en células con BRAF normal y mutaciones de RAS cuando fueron expuestas a inhibidores de BRAF, lo que puede aumentar el riesgo de aparición de neoplasias malignas no cutáneas en los pacientes tratados con Tafenlar. Se han observado casos de neoplasias malignas activadas por RAS en pacientes tratados con inhibidores de BRAF. Se debe vigilar a los pacientes según proceda clínicamente. Antes de continuar el tratamiento con Tafenlar en pacientes con una neoplasia maligna no cutánea que presente una mutación de RAS se deben considerar los beneficios y los riesgos. No es necesario modificar la dosis de trametinib cuando este medicamento se administra en combinación con Tafenlar.

Tras la suspensión definitiva del tratamiento con Tafenlar, se debe continuar la vigilancia para detectar la aparición de neoplasias malignas no cutáneas secundarias/recurrentes durante un periodo de hasta 6 meses o hasta el inicio de otro tratamiento antineoplásico.

Pancreatitis:

En los ensayos clínicos en pacientes con melanoma metastásico se ha notificado pancreatitis en menos del 1 % de los pacientes tratados con

Tafinlar. Uno de los episodios ocurrió el primer día de la administración del medicamento a un paciente con melanoma, y volvió a aparecer tras administrar una dosis reducida. El dolor abdominal idiopático se debe investigar de inmediato e incluir la determinación de la amilasa y la lipasa séricas. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes cuando se reinicie la administración de Tafinlar tras un episodio de pancreatitis.

Uveítis:

El tratamiento con Tafinlar se ha asociado a la aparición de uveítis (incluida la iritis). Durante el tratamiento, se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas oculares (como cambios en la visión, fotofobia y dolor ocular).

Hemorragia:

En pacientes tratados con Tafinlar en combinación con trametinib se han producido complicaciones hemorrágicas, algunas de ellas graves. Entre los 559 pacientes tratados con Tafinlar en combinación con trametinib hubo 6 casos mortales de hemorragia intracraneal (1%). En el estudio MEK115306 (COMBI-d) hubo 3 casos y en el MEK116513 (COMBI-v) hubo otros 3.

Si aparecen síntomas de hemorragia en los pacientes, es necesario que reciban asistencia médica inmediatamente.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

Melanoma irresecable o metastásico

Tafinlar en monoterapia:

El perfil toxicológico de Tafinlar en monoterapia se basa en datos de cinco estudios clínicos en monoterapia que incluyeron 578 pacientes afectados por melanoma metastásico irresecable o metastásico con mutación BRAF V600. Aproximadamente el 30% de los pacientes recibió tratamiento con Tafinlar durante más de 6 meses. En la población conjunta para el análisis de seguridad de Tafinlar, los eventos adversos más frecuentes (frecuencia $\geq 15\%$) fueron hiperqueratosis, cefalea, fiebre, artralgia, fatiga, náuseas, papiloma cutáneo, alopecia, exantema y vómitos.

Tratamiento combinado con Tafinlar y trametinib:

La seguridad del tratamiento con Tafinlar en combinación con trametinib se evaluó en dos estudios aleatorizados de fase III en pacientes con melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF V600, tratados con 150 mg de dabrafenib («Tafinlar 150 mg») administrado por vía oral dos veces al día y 2 mg de trametinib administrado por vía oral una vez al día. Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) observadas durante el tratamiento

combinado con Tafenlar y trametinib fueron fiebre, fatiga, náuseas, cefalea, escalofríos, diarrea, exantema, artralgia, hipertensión, vómitos, edema periférico y tos.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos en pacientes con melanoma metastásico:

Los eventos adversos registrados en los estudios clínicos en pacientes con melanoma metastásico se enumeran con arreglo a las clases principales de órganos, aparatos o sistemas del MedDRA, en la Tabla 3 para Tafenlar en monoterapia y en la Tabla 4 para Tafenlar en combinación con trametinib.

En cada clase, los eventos adversos se enumeran por orden decreciente de frecuencia. Las categorías de frecuencias de los distintos efectos adversos se ajustan a la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$).

Tabla 3 Eventos adversos asociados a Tafenlar en monoterapia

Eventos adversos	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones	
Rinofaringitis	Frecuente
Neoplasias benignas y malignas (incl. quistes y pólipos)	
Papiloma	Muy frecuente
Acrocordón (fibroma blando), carcinoma de células escamosas (CCE) cutáneo incluido el CCE de la piel, el CCE in situ (enfermedad de Bowen) y el queratoacantoma, queratosis seborreica	Frecuente
Nuevo melanoma primario	Infrecuente
Trastornos del sistema inmunitario	
Hipersensibilidad	Infrecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Disminución del apetito	Muy frecuente
Hipofosfatemia Hiperglucemia	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	
Cefalea	Muy frecuente
Trastornos oculares	

Eventos adversos	Categoría de frecuencia
Uveítis	Infrecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Tos	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales	
Náuseas, vómitos, diarrea	Muy frecuente
Estreñimiento	Frecuente
Pancreatitis	Infrecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Efectos cutáneos (exantema, hiperqueratosis), alopecia, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Muy frecuente
Efectos cutáneos (queratosis actínica, lesión cutánea, xerodermia, eritema, prurito)	Frecuente
Paniculitis	Infrecuente
Reacción de fotosensibilidad ¹⁾	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Artralgia, mialgia, dolor en una extremidad	Muy frecuente
Trastornos renales	
Insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda	Infrecuente
Nefritis tubulointersticial	Rara
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Astenia, escalofríos, fatiga, fiebre	Muy frecuente
Síndrome pseudogripal	Frecuente
¹⁾ Los casos de fotosensibilidad también se observaron tras la comercialización. Todos los casos notificados en los ensayos clínicos fueron de grado 1 y no se precisó una modificación de la dosis.	

La Tabla 4 muestra los eventos adversos observados durante el uso de Tafinlar en combinación con trametinib; se indican los datos correspondientes al estudio aleatorizado de fase III con doble enmascaramiento MEK115306 (N=209) y los datos de seguridad combinados correspondientes al estudio MEK115306 (N=209) y al estudio aleatorizado de fase III sin enmascaramiento MEK116513 (N=350).

Tabla 4 Eventos adversos asociados al uso combinado de Tafinlar y Mekinist

Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) n=209	<u>MEK115306 (COMBI-d)</u> <u>más</u> <u>MEK116513 (COMBI-v)</u> <u>Datos de seguridad</u> <u>combinados</u> <u>n=559</u>
Infecciones e infestaciones		
Infección de las vías urinarias	Muy frecuente	Frecuente
Rinofaringitis	Muy frecuente	Muy frecuente
Celulitis	Frecuente	Frecuente
Foliculitis	Frecuente	Frecuente
Paroniquia	Frecuente	Frecuente
Exantema pustuloso	Frecuente	Frecuente
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)		
Carcinoma de células escamosas (CCE) cutáneo, que abarca: CCE de la piel, CCE in situ (enfermedad de Bowen) y queratoacantoma	Frecuente	Frecuente
Papiloma, incluido el papiloma cutáneo	Frecuente	Frecuente
Queratosis seborreica	Frecuente	Frecuente
Acrocordón (fibroma blando)	Frecuente	Infrecuente
Nuevo melanoma primario	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Neutropenia	Muy frecuente	Frecuente
Anemia	Frecuente	Frecuente
Trombocitopenia	Frecuente	Frecuente
Leucopenia	Frecuente	Frecuente

Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) n=209	<u>MEK115306 (COMBI-d) más MEK116513 (COMBI-v) Datos de seguridad combinados n=559</u>
Trastornos del sistema inmunitario		
Hipersensibilidad	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Disminución del apetito	Muy frecuente	Muy frecuente
Deshidratación	Frecuente	Frecuente
Hiperglucemia	Frecuente	Frecuente
Hiponatremia	Frecuente	Frecuente
Hipofosfatemia	Frecuente	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	Muy frecuente	Muy frecuente
Mareo	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos oculares		
Visión borrosa	Frecuente	Frecuente
Deficiencia visual	Frecuente	Frecuente
Coriorretinopatía	Infrecuente	Infrecuente
Uveítis	Infrecuente	Infrecuente
Desprendimiento de retina	Infrecuente	Infrecuente
Edema periorbitario	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos cardíacos		
Disminución de la fracción de eyección	Frecuente	Frecuente
Disfunción del ventrículo izquierdo	No notificado	Infrecuente
Insuficiencia cardíaca	No notificado	Infrecuente
Bradicardia	Frecuente	Frecuente
Trastornos vasculares		
Hipertensión	Muy frecuente	Muy frecuente
Hemorragia¹⁾	Muy frecuente	Muy frecuente
Hipotensión	Frecuente	Frecuente
Linfoedema	Infrecuente	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	Muy frecuente	Muy frecuente
Disnea	Frecuente	Frecuente

Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) n=209	<u>MEK115306 (COMBI-d)</u> <u>más</u> <u>MEK116513 (COMBI-v)</u> <u>Datos de seguridad</u> <u>combinados</u> <u>n=559</u>
Neumonitis	Infrecuente	Infrecuente
Enfermedad pulmonar intersticial	No notificado	Infrecuente
Trastornos gastrointestinales		
Dolor abdominal	Muy frecuente	Muy frecuente
Estreñimiento	Muy frecuente	Muy frecuente
Diarrea	Muy frecuente	Muy frecuente
Náuseas	Muy frecuente	Muy frecuente
Vómitos	Muy frecuente	Muy frecuente
Xerostomía	Frecuente	Frecuente
Estomatitis	Frecuente	Frecuente
Pancreatitis	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Xerodermia	Muy frecuente	Muy frecuente
Prurito	Muy frecuente	Muy frecuente
Exantema	Muy frecuente	Muy frecuente
Dermatitis acneiforme	Muy frecuente	Frecuente
Eritema	Frecuente	Frecuente
Queratosis actínica	Frecuente	Frecuente
Sudores nocturnos	Frecuente	Frecuente
Hiperqueratosis	Frecuente	Frecuente
Alopecia	Frecuente	Frecuente
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Frecuente	Frecuente
Lesión cutánea	Frecuente	Frecuente
Hiperhidrosis	Frecuente	Frecuente
Fisuras de la piel	Frecuente	Frecuente
Paniculitis	Frecuente	Frecuente
Reacción de fotosensibilidad ²⁾	Frecuente	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Artralgia	Muy frecuente	Muy frecuente

Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) n=209	MEK115306 (COMBI-d) más MEK116513 (COMBI-v) Datos de seguridad combinados n=559
Mialgia	Muy frecuente	Muy frecuente
Dolor en una extremidad	Muy frecuente	Muy frecuente
Espasmos musculares	Frecuente	Frecuente
Incremento de la creatina fosfocinasa en sangre	Frecuente	Frecuente
Rabdomiólisis	No notificado	Infrecuente
Trastornos renales		
Insuficiencia renal	Infrecuente	Frecuente
Nefritis	Infrecuente	Infrecuente
Insuficiencia renal aguda	No notificado	Infrecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga	Muy frecuente	Muy frecuente
Edema periférico	Muy frecuente	Muy frecuente
Fiebre	Muy frecuente	Muy frecuente
Escalofríos	Muy frecuente	Muy frecuente
Astenia	Muy frecuente	Muy frecuente
Inflamación de mucosas	Frecuente	Frecuente
Síndrome pseudogripal	Frecuente	Frecuente
Edema facial	Frecuente	Frecuente
Exploraciones complementarias		
Alanina aminotransferasa elevada	Muy frecuente	Muy frecuente
Aspartato aminotransferasa elevada	Muy frecuente	Muy frecuente
Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	Frecuente	Frecuente
γ-glutamilttransferasa elevada	Frecuente	Frecuente

Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) n=209	<u>MEK115306 (COMBI-d) más MEK116513 (COMBI-v) Datos de seguridad combinados n=559</u>
1) La mayoría de los episodios hemorrágicos fueron leves. Se han notificado eventos graves, definidos como hemorragias sintomáticas en una zona u órgano críticos, así como hemorragias intracraneales mortales. 2) <u>Los casos de fotosensibilidad también se observaron tras la comercialización. Todos los casos notificados en los ensayos clínicos fueron de grado 1 y no se precisó una modificación de la dosis.</u>		

Nuevas interacciones:

Efectos de otros fármacos sobre Tafenlar:

Los estudios in vitro indican que el dabrafenib se metaboliza principalmente por las enzimas 2C8 y 3A4 del citocromo P450 (CYP2C8 y CYP3A4). Los datos farmacocinéticos mostraron un incremento en la $C_{máx}$ (33%) y el AUC (71%) del dabrafenib tras dosis múltiples cuando el medicamento se administró conjuntamente con ketoconazol (un inhibidor de CYP3A4); asimismo, el AUC del hidroxi-dabrafenib y el desmetil-dabrafenib aumentó un 82% y un 68%, respectivamente.

Se observó una disminución (del 16%) en el AUC del carboxi-dabrafenib. La administración simultánea de dabrafenib y gemfibrozilo (un inhibidor de CYP2C8) provocó un incremento (del 47%) del AUC del dabrafenib tras dosis múltiples, sin cambios significativos en la concentración de los metabolitos. Los datos farmacocinéticos mostraron un descenso en la $C_{máx}$ (27%) y el AUC (34%) tras dosis múltiples de dabrafenib con la coadministración con rifampicina (inductor del CYP3A4/CYP2C8). No se observaron cambios relevantes en el AUC para el hidroxi-dabrafenib, hubo un aumento del AUC del 73% para el carboxi-dabrafenib y una disminución del AUC del 30% para el desmetil-dabrafenib. Es probable que los medicamentos que sean inhibidores o inductores potentes del CYP2C8 o CYP3A4 aumenten o reduzcan, respectivamente, las concentraciones de dabrafenib.

Si es posible, se debe evaluar la posibilidad de administrar fármacos alternativos durante el tratamiento con Tafenlar. Se debe tener cautela a la hora de administrar inhibidores potentes de CYP2C8 o CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, nefazodona, claritromicina, ritonavir, gemfibrozilo) o inductores potentes de dichas enzimas (p. ej., rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, hipérico o hierba de san Juan) conjuntamente con Tafenlar.

Medicamentos que afectan al pH gástrico:

La administración concomitante de dosis múltiples de 150 mg de dabrafenib dos veces al día y 40 mg de rabeprazol (un fármaco elevador del pH) una vez al día provocó un aumento del 3% en el AUC del dabrafenib y un descenso del 12% en su $C_{máx}$. Estos cambios en el AUC y la $C_{máx}$ del dabrafenib no se consideran clínicamente significativos. No se prevé que los medicamentos que alteran el pH del tubo digestivo superior (p. ej., inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de los receptores H₂, antiácidos) reduzcan la biodisponibilidad del dabrafenib.

Efectos de Tafinlar sobre otros medicamentos:

El dabrafenib induce el metabolismo mediado por CYP3A4 y CYP2C9 y quizá pueda inducir otras enzimas como CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19 y UDP-glucuronosiltransferasas (UGT). El dabrafenib también puede inducir determinados transportadores como la glucoproteína P (P-gp).

En un estudio clínico en 12 pacientes que recibieron una dosis única de midazolam (un sustrato de CYP3A4), la $C_{máx}$ y el AUC disminuyeron un 61% y un 74%, respectivamente, con la administración concomitante de dosis múltiples de 150 mg de Tafinlar dos veces al día. En otro estudio en 14 pacientes, la administración de dosis múltiples de Tafinlar disminuyó el AUC de la S-warfarina (sustrato de CYP2C9) y R-warfarina (sustrato de CYP3A4/CYP1A2) tras la administración de una única dosis en un 37% y un 33%, respectivamente, con un pequeño incremento de la $C_{máx}$ (18% y 19%, respectivamente). La coadministración de dabrafenib con medicamentos afectados por la inducción de CYP3A4 o CYP2C9, como los anticonceptivos hormonales, la warfarina o la dexametasona puede dar lugar a una disminución de sus concentraciones y una pérdida de eficacia. Si la administración concomitante de estos medicamentos es necesaria, se debe vigilar a los pacientes para detectar una pérdida de la eficacia o considerar la sustitución de estos medicamentos.

Tratamiento combinado con dosis fijas o variables

Combinación con Mekinist:

La administración concomitante de dosis múltiples de 150 mg de Tafinlar dos veces al día y 2 mg de trametinib una vez al día provocó un aumento del 16% en la $C_{máx}$ del dabrafenib y del 23% en su AUC. En un análisis de farmacocinética poblacional, se calculó un pequeño descenso de la biodisponibilidad del trametinib, correspondiente a una disminución del 12% del AUC, cuando Tafinlar se administra en combinación con dabrafenib. Estos cambios en la $C_{máx}$ y el AUC del dabrafenib y el trametinib se consideran clínicamente irrelevantes. Consulte en la información relativa a la prescripción de dabrafenib las directrices sobre interacciones farmacológicas asociadas al dabrafenib en monoterapia.

Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear

Embarazo

Resumen de los riesgos

Tafinlar puede provocar daños fetales si se administra a embarazadas. No existen estudios adecuados y bien controlados sobre el uso de Tafinlar durante el embarazo. En estudios sobre la función reproductora en animales (ratas), el dabrafenib indujo embriotoxicidad y teratogenia. Tras una exposición prenatal al dabrafenib en concentraciones de 0,5 veces las alcanzadas en el ser humano tras la administración de la máxima dosis recomendada de 150 mg dos veces al día, se observó una mayor incidencia de casos de retraso en el desarrollo esquelético y de peso fetal reducido. Tras una exposición prenatal al dabrafenib en concentraciones 3 veces mayores que las alcanzadas en el ser humano tras la administración de la máxima dosis recomendada de 150 mg dos veces al día se observaron casos de muerte embrionaria, comunicación interventricular y alteraciones en la forma del timo. Debe advertirse a las pacientes embarazadas del riesgo para el feto.

Datos en animales

En un estudio combinado en ratas para investigar los efectos sobre el desarrollo embriofetal, los animales recibieron dabrafenib por vía oral en dosis de hasta 300 mg/kg/día durante el periodo de la organogénesis. Con 20 mg/kg/día, la exposición sistémica materna (AUC) fue de 4,1 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, lo que corresponde aproximadamente a 0,5 veces la exposición alcanzada en el ser humano cuando se administra la máxima dosis recomendada de 150 mg dos veces al día. La toxicidad para el desarrollo se manifestó en forma de retrasos en el desarrollo esquelético y peso fetal reducido. Con una dosis de 300 mg/kg/día, la exposición sistémica materna (AUC) fue de 22,6 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, lo que corresponde aproximadamente a 3 veces la exposición alcanzada en el ser humano cuando se administra la máxima dosis recomendada de 150 mg dos veces al día. La toxicidad para el desarrollo se manifestó en forma de muerte embrionaria, comunicación interventricular y alteraciones en la forma del timo.

Lactancia

Resumen de los riesgos

No existen datos sobre el efecto de Tafinlar sobre el niño amamantado ni sobre el efecto de Tafinlar en la producción de leche materna. Como numerosos fármacos pasan a la leche materna humana, y ante la posibilidad de reacciones adversas causadas por Tafinlar en los lactantes amamantados, debe advertirse a las mujeres lactantes de los riesgos para el niño. Los beneficios de la lactancia materna para el desarrollo y la salud del niño deben sopesarse con la necesidad clínica de que la madre reciba

Tafinlar y con los posibles efectos adversos sobre el lactante causados por Tafinlar o por la enfermedad subyacente de la madre.

Mujeres y varones con capacidad de procrear

Anticoncepción

Se debe advertir a las mujeres con capacidad de procrear de que en estudios en animales se ha demostrado que Tafinlar es nocivo para el desarrollo del feto. Se recomienda que las mujeres con capacidad de procrear que sean sexualmente activas utilicen un método anticonceptivo eficaz (con una tasa de embarazos accidentales inferior al 1%) durante el tratamiento con Tafinlar y durante las cuatro semanas posteriores a la finalización de dicho tratamiento.

Tafinlar puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales, por lo que se debe utilizar un método anticonceptivo alternativo, como los métodos de barrera.

Esterilidad

No hay datos al respecto en seres humanos. En animales, se han observado efectos adversos sobre los órganos reproductores masculinos. Debe informarse a los pacientes varones del riesgo de afectación de la espermatogénesis, afectación que puede ser irreversible.

**3.1.9.2 JALRA® M 50 mg/ 1000 mg
JALRA® M 50 mg/ 850 mg
JALRA® M 50 mg /500 mg**

Expediente : 20005970 / 20005971 / 20011696
Radicado : 2017046947 / 2017046949 / 2017046950
Fecha : 05/04/2017
Interesado : Merck S.A.

Composición:

Cada tableta contiene 1000mg de Metformina + 50mg de Vidagliptina

Cada tableta contiene 850mg de Metformina + 50mg de Vidagliptina

Cada tableta contiene 500mg de Metformina + 50mg de Vidagliptina

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: En pacientes con diabetes mellitus de tipo 2:

A. Jalra® m está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes que no han conseguido un control adecuado de la diabetes con clorhidrato de metformina o vildagliptina en

monoterapia, o que ya están recibiendo ambos fármacos en comprimidos separados.

B. Jalra® m está indicado en asociación con una sulfonilúrea (es decir, en triterapia), como complemento de la dieta y el ejercicio, en pacientes que no han conseguido un control adecuado con metformina y una sulfonilúrea.

C. Jalra® m está indicado en el tratamiento de la diabetes tipo 2 en combinación con insulina (es decir, en triterapia), cuando la dieta y el ejercicio y una dosis estable de insulina no resultan en un control adecuado de la glucemia.

D. Jalra® m también está indicado como tratamiento inicial en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 que no han conseguido un control adecuado de la diabetes con la dieta y el ejercicio solamente y que presentan hemoglobina glicosilada entre 7.6 y 9.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad

Jalra® m está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la vildagliptina, al clorhidrato de metformina o a cualquiera de los excipientes.

Disfunción renal

Jalra® m está contraindicado en pacientes con depuración de creatinina <60 ml/min.

Insuficiencia cardíaca congestiva

Jalra® m está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que necesiten un tratamiento farmacológico

Acidosis metabólica

Jalra® m está contraindicado en pacientes con acidosis metabólica aguda o crónica, incluida la cetoacidosis diabética, con o sin coma. La cetoacidosis diabética debe tratarse con insulina.

Nuevas precauciones y advertencias

Vildagliptina:

Disfunción hepática

No se recomienda la administración de vildagliptina a pacientes con insuficiencia hepática, como pueden ser aquellos que presentan cifras de ALT o AST más de 2.5

veces mayores que el límite superior de la normalidad con anterioridad al tratamiento.

Supervisión de las enzimas hepáticas

Se han comunicado casos inusuales de disfunción hepática (incluida la hepatitis) con la vildagliptina. En esos casos, los pacientes eran generalmente asintomáticos, no hubo secuelas clínicas y las pruebas de la función hepática volvieron a dar resultados normales tras suspender el tratamiento. Es necesario efectuar pruebas de la función hepática antes de empezar el tratamiento con jalra® m. Deben efectuarse pruebas de la función hepática cada tres meses durante el primer año de tratamiento con jalra® m y luego periódicamente. Los pacientes que presenten aumentos de las transaminasas deben someterse a una segunda evaluación hepática de confirmación y luego a pruebas de la función hepática regulares hasta la normalización de los valores. Se recomienda retirar el tratamiento con jalra® m si la elevación de ast o alt es persistentemente igual o superior a tres veces el límite superior de la normalidad (lsn). Los pacientes que manifiesten ictericia u otros signos de disfunción hepática deben suspender el tratamiento con jalra® m y consultar inmediatamente al médico. Después de retirarlo y de que se normalicen las cifras de la función hepática, no se debe volver a administrar jalra® m.

Jalra® m no se recomienda en pacientes con disfunción hepática.

Insuficiencia cardíaca:

Un ensayo clínico de la vildagliptina efectuado en pacientes con insuficiencia cardíaca de las clases funcionales i-iii de la nyha reveló que el tratamiento con vildagliptina no se asociaba a una alteración del funcionamiento del ventrículo izquierdo ni a un agravamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (icc) preexistente en comparación con el placebo. La experiencia clínica en pacientes de la clase funcional iii de la nyha tratados con vildagliptina sigue siendo escasa y los resultados no son concluyentes

No existen antecedentes de uso de vildagliptina en ensayos clínicos con pacientes de la clase funcional iv de la nyha, de modo que no se recomienda su administración en dichos pacientes.

Clorhidrato de metformina:

Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara, pero grave, que puede deberse a la acumulación de metformina. Los casos de acidosis láctica notificados en pacientes tratados con la metformina se han producido fundamentalmente en diabéticos con insuficiencia renal importante. Se puede y se debe reducir la incidencia de acidosis láctica evaluando también otros factores de riesgo conexos, como la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado, el consumo excesivo de bebidas alcohólicas, la insuficiencia hepática y cualquier trastorno asociado a hipoxia.

Diagnóstico de acidosis láctica

La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal e hipotermia, seguidos por coma. Los datos diagnósticos de laboratorio son una disminución del pH sanguíneo, concentraciones plasmáticas de lactato >5 mmol/l y un aumento del desequilibrio aniónico (anion gap) y del cociente lactato/piruvato. Ante la sospecha de acidosis metabólica debe suspenderse la administración del medicamento y hospitalizar de inmediato al paciente.

Vigilancia de la función renal:

El clorhidrato de metformina se excreta considerablemente por vía renal, por lo que el riesgo de que se acumule y de que aparezca acidosis láctica aumenta con el grado de disfunción renal. Dado que el envejecimiento se acompaña de una disminución de la función renal, la dosis de jalra® m debe ajustarse cuidadosamente en los ancianos para determinar la dosis mínima con la que se logra un efecto glucémico satisfactorio, y se debe vigilar con regularidad su función renal. También se debe tener un especial cuidado en situaciones en las que pueda producirse un deterioro de la función renal, como al iniciar tratamientos con antihipertensores, diuréticos o antiinflamatorios no esteroides. Antes de iniciar la administración de jalra® m se debe evaluar la función renal; las pruebas se repetirán al menos una vez al año en los pacientes con función renal normal y al menos dos a cuatro veces al año en los que tengan cifras de creatinina sérica cercanas al límite inferior de la depuración normal y en los sujetos ancianos. Además, si se prevé que el paciente pueda sufrir disfunción renal, se debe evaluar con mayor frecuencia la función renal.

Comedicación que puede afectar la función renal o el destino del clorhidrato de metformina

Se ha de tener cautela a la hora de coadministrar medicamentos que puedan alterar la función renal, causar alteraciones hemodinámicas significativas o

interferir el destino del clorhidrato de metformina, como los fármacos catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal.

Administración de medios de contraste yodados por vía intravascular

Se debe suspender temporalmente la administración de jalra® m en los pacientes que vayan a someterse a estudios radiológicos que impliquen la administración intravascular de medios de contraste yodados, pues el uso de tales productos puede causar una alteración aguda de la función renal y un aumento del riesgo de acidosis láctica. En los pacientes que vayan a someterse a tales estudios se suspenderá temporalmente el tratamiento con jalra® m antes o en el momento de la intervención y durante las 48 horas siguientes, y no se reanudará hasta que se haya evaluado nuevamente la función renal y comprobado que es normal.

Estados hipóxicos

El choque (shock) cardiovascular, la insuficiencia cardíaca congestiva aguda, el infarto agudo de miocardio y otros trastornos caracterizados por hipoxemia se han asociado a acidosis láctica y también pueden causar azoemia prerrenal. Si el paciente sufre alguno de estos trastornos se debe suspender de inmediato el tratamiento con jalra® m.

Intervenciones quirúrgicas

La administración de jalra® m debe suspenderse temporalmente antes de cualquier intervención quirúrgica (excepto las de carácter menor que no exijan restringir la ingestión de alimentos y líquidos) y no debe reanudarse hasta que el paciente haya vuelto a alimentarse por vía oral y se haya comprobado que la función renal es normal.

Consumo de bebidas alcohólicas

Se sabe que las bebidas alcohólicas potencian el efecto ejercido por el clorhidrato de metformina sobre el metabolismo del lactato. Hay que prevenir a los pacientes contra el consumo excesivo de bebidas alcohólicas mientras estén recibiendo jalra® m.

Modificación de la dosificación quedando en adelante:

Disfunción hepática

Algunos casos de acidosis láctica (uno de los riesgos del clorhidrato de metformina) se han asociado a una alteración de la función hepática de modo que

por lo general, no debe administrarse jalra® m a pacientes con signos analíticos o clínicos de hepatopatía.

Concentraciones de vitamina b12

En un 7% de los pacientes, la metformina de jalra® m se ha asociado a una disminución de la concentración sérica de vitamina b12, sin manifestaciones clínicas. Este descenso muy raramente se asocia a anemia y todo indica que revierte de forma rápida al retirar el clorhidrato de metformina o al administrar suplementos de vitamina b12. En los pacientes tratados con jalra® m es recomendable valorar las magnitudes hematológicas al menos una vez al año e investigar y tratar adecuadamente cualquier anomalía manifiesta. Algunas personas (por ejemplo, aquellas en las que se aprecia un consumo o una absorción insuficientes de vitamina b12 o calcio) son aparentemente propensas a presentar concentraciones de vitamina b12 por debajo de lo normal. En tales pacientes puede ser útil determinar regularmente las concentraciones séricas de vitamina b12, como mínimo cada dos o tres años.

Cambio del estado clínico de los pacientes con diabetes de tipo 2 previamente controlada

Si un paciente con diabetes de tipo 2 anteriormente bien controlada con jalra® m presenta anomalías de laboratorio o trastornos clínicos (especialmente con manifestaciones vagas o mal definidas), es preciso determinar sin demora si tiene cetoacidosis o acidosis láctica, y si es así, suspender inmediatamente la administración de jalra® m y adoptar medidas adecuadas.

Hipoglucemia

Los pacientes en monoterapia con jalra® m no suelen padecer hipoglucemia, pero esta puede aparecer cuando el aporte calórico es insuficiente, no se compensa el ejercicio físico intenso con un suplemento calórico o se consume bebidas alcohólicas. Los pacientes ancianos, debilitados o desnutridos y los que padecen insuficiencia suprarrenal o hipofisaria o una intoxicación alcohólica son propensos a sufrir efectos hipoglucémicos. La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en los ancianos y en las personas que toman betabloqueantes.

Pérdida de control de la glucemia

Cuando un paciente estabilizado con algún tratamiento antidiabético queda expuesto a factores de tensión, como fiebre, traumatismos, infecciones, intervenciones quirúrgicas, etc., puede producirse una pérdida transitoria del control de la glucemia. En esos casos puede ser necesario suspender el tratamiento con jalra® m y administrar insulina temporalmente. Una vez que se haya resuelto el episodio agudo se puede volver a administrar jalra® m.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos 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.
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión 2016-PSB/GLC-0844-s
- Información para prescribir versión 2016-PSB/GLC-0844-s

Nueva dosificación:

Poblaciones especiales

Disfunción renal

Se debe evaluar la filtración glomerular (FG) antes del inicio del tratamiento con productos que contienen metformina (como Jalra® M), y posteriormente al menos una vez al año. En pacientes con riesgo aumentado de progresión de la disfunción renal, así como en ancianos, la función renal deberá valorarse con más frecuencia, p. ej., cada 3 a 6 meses.

Preferentemente, la dosis diaria máxima de metformina debe dividirse en 2 o 3 tomas. Antes de plantearse la administración de productos que contengan metformina (como Jalra® M) en pacientes con una FG <60 ml/min, deberán evaluarse los factores que puedan aumentar el riesgo de acidosis láctica. Jalra® M está contraindicado en pacientes con FG <30 ml/min debido a su componente de metformina.

Las siguientes recomendaciones posológicas son aplicables a la metformina y la vildagliptina, usadas por separado o en combinación, en pacientes con disfunción renal. Si no existe una presentación de Jalra® M con las dosis adecuadas, deberán administrarse los componentes individuales en lugar de la combinación de dosis fija.

Tabla 1: Ajustes posológicos en pacientes con disfunción renal

FG (ml/min)	Metformina	Vildagliptina
60-89	La dosis diaria máxima es de 3000 mg*. Se puede considerar una reducción de la dosis si la función renal se deteriora.	La dosis diaria máxima es de 100 mg.
45-59	La dosis inicial no debe ser superior a 1000 mg, siendo la dosis diaria máxima de	La dosis diaria máxima es de 50 mg.

	2000 mg*.	
30-44	La dosis inicial no debe ser superior a 500 mg, siendo la dosis diaria máxima de 1000 mg.	
<30	La metformina está contraindicada.	

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Hipersensibilidad

Jalra® M está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la vildagliptina, al clorhidrato de metformina o a cualquiera de los excipientes.

Pacientes con disfunción renal

Jalra® M está contraindicado en los pacientes con disfunción renal grave (FG <30 ml/min).

Insuficiencia cardíaca congestiva

Jalra® M está contraindicado en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que necesiten un tratamiento farmacológico.

Acidosis metabólica

Jalra® M está contraindicado en los pacientes con acidosis metabólica aguda o crónica, incluidas la acidosis láctica y la cetoacidosis diabética, con o sin coma. La cetoacidosis diabética debe tratarse con insulina.

Advertencias y precauciones

Clorhidrato de metformina

Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara pero grave que, en la mayoría de los casos, aparece en casos de deterioro agudo de la función renal, cardioneumopatía o septicemia. El deterioro agudo de la función renal conduce a una acumulación de metformina, que aumenta el riesgo de acidosis láctica.

En caso de deshidratación (p. ej., por diarrea o vómitos intensos, fiebre o disminución del aporte de líquidos), el paciente debe suspender la administración de productos con metformina (como Jalra® M) y acudir inmediatamente al médico.

Los medicamentos que puedan provocar un deterioro agudo de la función renal (como los antihipertensores, diuréticos o AINE) deben comenzarse a administrar con cautela en los pacientes que reciban productos con metformina (como Jalra® M). Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son el consumo excesivo de alcohol, la disfunción hepática, la diabetes inadecuadamente controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier cuadro asociado a hipoxia, así como el uso simultáneo de medicamentos que puedan causar acidosis láctica.

Diagnóstico de acidosis láctica

Deberá informarse a los pacientes y cuidadores del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos por coma. Si aparecen síntomas que hagan sospechar una acidosis láctica, el paciente deberá suspender la administración de productos con metformina (como Jalra® M) y acudir inmediatamente al médico. Las anomalías diagnósticas de laboratorio son una disminución del pH sanguíneo ($<7,35$), un aumento de las concentraciones plasmáticas de lactato (>5 mmol/l) y un aumento del desequilibrio aniónico (anion gap) y del cociente lactato/piruvato. Ante la sospecha de acidosis metabólica debe suspenderse la administración de los fármacos que contienen metformina (como Jalra® M) y hospitalizar de inmediato al paciente.

Supervisión de la función renal

Antes del inicio del tratamiento con productos que contengan metformina, y posteriormente de forma periódica, se debe evaluar la filtración glomerular (FG). Los productos que contienen metformina (como Jalra® M) están contraindicados en pacientes con una FG <30 ml/min, y su administración debe suspenderse temporalmente ante situaciones que alteren la función renal. El clorhidrato de metformina se excreta considerablemente por vía renal, por lo que el riesgo de que se acumule y de que aparezca acidosis láctica aumenta con el grado de disfunción renal. Dado que el envejecimiento se acompaña de una disminución de la función renal, la dosis de los fármacos que contienen metformina (como Jalra® M) debe ajustarse cuidadosamente en los pacientes de edad avanzada para determinar la dosis mínima con la que se logra un efecto satisfactorio sobre la glucemia, y se debe vigilar con regularidad su función renal.

Interacciones

Comedicación que puede afectar la función renal o el destino del clorhidrato de metformina

Se ha de tener cautela al coadministrar medicamentos que puedan alterar la función renal, causar alteraciones hemodinámicas significativas o interferir con el destino del clorhidrato de metformina, como los fármacos catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal.

Administración de medios de contraste yodados por vía intravascular

La administración intravascular de medios de contraste yodados puede provocar nefropatía inducida por medios de contraste, con la consiguiente acumulación de metformina y aumento del riesgo de acidosis láctica. La administración de productos que contengan metformina (como Jalra® M) deberá suspenderse antes del procedimiento de diagnóstico por imagen o en el momento de este y no reanudarse hasta pasadas 48 horas, y únicamente tras volver a valorar la función renal y comprobar que es estable.

Estados hipóxicos

El colapso (choque) cardiovascular, la insuficiencia cardíaca congestiva aguda, el infarto agudo de miocardio y otros trastornos caracterizados por hipoxemia se han asociado a acidosis láctica y también pueden causar uremia prerrenal. Si el paciente sufre alguno de estos trastornos se debe suspender de inmediato el tratamiento con los fármacos que contienen metformina (como Jalra® M).

Intervenciones quirúrgicas

La administración de productos que contengan metformina (como Jalra® M) deberá suspenderse al realizar intervenciones quirúrgicas bajo anestesia general, raquídea o epidural (salvo en el caso de intervenciones menores no asociadas a una restricción del consumo de alimentos y líquidos) y no deberá reanudarse hasta pasadas 48 horas de la cirugía, o hasta que el paciente retome la alimentación oral y, tras valorar su función renal, se compruebe que esta es estable.

Consumo de bebidas alcohólicas

Se sabe que el alcohol potencia el efecto del clorhidrato de metformina sobre el metabolismo del lactato. Hay que prevenir a los pacientes contra el consumo excesivo de bebidas alcohólicas mientras estén recibiendo fármacos que contienen metformina (como Jalra® M). La intoxicación alcohólica está asociada a un aumento del riesgo de acidosis láctica, particularmente en casos de ayuno, malnutrición o disfunción hepática.

Pacientes con disfunción hepática

Algunos casos de acidosis láctica (uno de los riesgos del clorhidrato de metformina) se han asociado a una alteración de la función hepática; por consiguiente, de modo general no deben administrarse fármacos que contengan metformina (como Jalra® M) a pacientes con signos clínicos o analíticos de hepatopatía.

Concentraciones de vitamina B12

En un 7% de los pacientes, la metformina se ha asociado a una disminución de la concentración sérica de vitamina B12, sin manifestaciones clínicas. Este descenso

muy raramente se asocia a anemia y todo indica que revierte de forma rápida al retirar el clorhidrato de metformina o administrar suplementos de vitamina B12. En los pacientes tratados con fármacos que contienen metformina (como Jalra® M) es recomendable valorar los parámetros hematológicos al menos una vez al año e investigar y tratar adecuadamente cualquier anomalía manifiesta. Algunas personas son aparentemente propensas a presentar concentraciones de vitamina B12 por debajo de lo normal (por ejemplo, aquellas en las que se aprecia un consumo o una absorción insuficientes de vitamina B12 o calcio). En tales pacientes puede ser útil determinar regularmente las concentraciones séricas de vitamina B12, como mínimo cada dos o tres años.

Cambio del estado clínico de los pacientes con diabetes de tipo 2 previamente controlada

Si un paciente con diabetes de tipo 2 anteriormente bien controlada con Jalra® M presenta anomalías de laboratorio o trastornos clínicos (especialmente con manifestaciones vagas o mal definidas), es preciso determinar sin demora si existe cetoacidosis o acidosis láctica y, si fuera así, suspender inmediatamente la administración de Jalra® M y adoptar medidas adecuadas.

Hipoglucemia

Los pacientes en monoterapia con Jalra® M no suelen padecer hipoglucemia, pero esta puede aparecer cuando el aporte calórico es insuficiente, no se compensa el ejercicio físico intenso con un suplemento calórico o se consumen bebidas alcohólicas. Los pacientes ancianos, debilitados o desnutridos y los que padecen insuficiencia suprarrenal o hipofisaria o una intoxicación alcohólica son propensos a sufrir efectos hipoglucémicos. La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en las personas de edad avanzada y en las que toman betabloqueantes.

Pérdida de control de la glucemia

Cuando un paciente estabilizado con algún tratamiento antidiabético queda expuesto a factores de tensión, como fiebre, traumatismos, infecciones, intervenciones quirúrgicas, etc., puede producirse una pérdida transitoria del control de la glucemia. En esos casos puede ser necesario suspender el tratamiento con Jalra® M y administrar insulina temporalmente. Una vez que se haya resuelto el episodio agudo se puede volver a administrar Jalra® M.

Nuevas reacciones adversas:

Reacciones Adversas

Resumen del perfil toxicológico

Jalra M

Los datos aquí presentados se refieren a la administración de vildagliptina y metformina como combinación libre o combinación a dosis fijas.

Se han notificado casos raros de edema angioneurótico con la vildagliptina, con una incidencia similar a la observada en los grupos de comparación. La proporción de casos fue mayor al combinar la vildagliptina con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). La mayoría de los casos fueron de severidad leve y se resolvieron en el curso del tratamiento con vildagliptina.

Se han comunicado casos raros de disfunción hepática (incluida hepatitis) con la vildagliptina. Estos casos fueron generalmente asintomáticos, no dejaron secuelas clínicas y los resultados de las pruebas de la función hepática se normalizaron tras suspender el tratamiento. Según los datos de los estudios comparativos sobre la monoterapia o el tratamiento aditivo, de hasta 24 semanas de duración, la incidencia de elevaciones de ALAT o ASAT por lo menos tres veces mayores que el LSN (apreciadas en al menos dos determinaciones consecutivas o en la última consulta del periodo de tratamiento) fue del 0,2% con la dosis de vildagliptina de 50 mg una vez al día, del 0,3% con la dosis de 50 mg dos veces al día y del 0,2% con los fármacos de comparación (considerados en su conjunto). Estas elevaciones fueron generalmente asintomáticas, de naturaleza no progresiva y no se acompañaron de colestasis ni ictericia.

En los estudios clínicos realizados con la combinación de vildagliptina y metformina, el 0,4% de los pacientes abandonaron el tratamiento debido a reacciones adversas en el grupo tratado con 50 mg de vildagliptina una vez al día más metformina, mientras que no hubo ningún abandono en los grupos que recibieron 50 mg de vildagliptina dos veces al día más metformina o bien un placebo más metformina.

En los estudios clínicos se comunicaron casos infrecuentes de hipoglucemia en los pacientes que recibieron 50 mg de vildagliptina una vez al día combinada con metformina (0,9%), en los pacientes tratados con 50 mg de vildagliptina dos veces al día combinada con metformina (0,5%) y en los que recibieron placebo y metformina (0,4%). No se comunicaron eventos hipoglucémicos severos en los grupos tratados con vildagliptina.

La vildagliptina ejerce un efecto neutro sobre el peso cuando se combina con metformina.

Al comienzo del tratamiento con clorhidrato de metformina son muy frecuentes las reacciones adversas gastrointestinales, como diarrea y náuseas. En el programa de estudios clínicos sobre la monoterapia con vildagliptina (n = 2264), en el que este fármaco se administró en dosis de 50 mg una vez al día, de 50 mg dos veces al día o de 100 mg una vez al día, la frecuencia de diarrea fue del 1,2%, 3,5% y 0,8%, respectivamente, y la de náuseas, del 1,7%, 3,7% y 1,7%, respectivamente, frente a una frecuencia del 2,9% de estas dos reacciones adversas con el placebo (n = 347) y del 26,2% y 10,3%, respectivamente, con el clorhidrato de metformina (n = 252).

En el caso de los estudios sobre la biterapia con vildagliptina y metformina, se registraron síntomas gastrointestinales en el 13,2% de los pacientes tratados con la combinación de vildagliptina (50 mg una o dos veces al día) y clorhidrato de metformina, frente al 18,1% de los pacientes tratados solo con clorhidrato de metformina.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en estudios clínicos
A continuación figuran las reacciones adversas notificadas en ensayos con doble enmascaramiento en pacientes que recibieron la vildagliptina en monoterapia o como tratamiento aditivo a la metformina, ordenadas por clase de órgano, aparato o sistema del diccionario MedDRA y por frecuencia absoluta. Dentro de cada clase de órgano o sistema, las reacciones adversas se presentan por orden de frecuencia decreciente. En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden de severidad decreciente. Además, para definir la categoría de frecuencia asignada a cada reacción adversa, se ha empleado la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ - $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$).

Tabla 2: Otras reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron 50 mg de vildagliptina una vez al día (n = 233) o 50 mg dos veces al día (n = 183) como tratamiento aditivo a la metformina en comparación con la combinación de placebo y metformina en ensayos clínicos con doble enmascaramiento.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes Temblores, mareos, cefalea

Los estudios clínicos a largo plazo de hasta 2 años de duración no revelaron nuevas señales de alarma ni riesgos imprevistos cuando se añadió vildagliptina al tratamiento con metformina.

Tampoco se observaron nuevas señales de alarma ni riesgos imprevistos cuando la vildagliptina se administró como biterapia inicial con metformina.

Combinación con insulina

En los estudios clínicos comparativos en los que se administró 50 mg de vildagliptina dos veces al día combinada con insulina (con o sin metformina), la incidencia total de abandonos debidos a reacciones adversas fue del 0,3% en el grupo de la vildagliptina, mientras que no se registró ninguno en el grupo del placebo.

En ambos grupos terapéuticos se registró una incidencia similar de hipoglucemia (14,0% en el grupo de la vildagliptina y 16,4% en el del placebo). Dos pacientes

del grupo de la vildagliptina y 6 del grupo del placebo sufrieron episodios de hipoglucemia severa.

Al final del estudio, el efecto sobre el peso corporal medio fue neutro (hubo una variación de peso de +0,6 kg en el grupo de la vildagliptina y ninguna variación en el grupo del placebo).

Tabla 3: Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron 50 mg de vildagliptina dos veces al día en combinación con insulina (con o sin metformina) (n = 371)

Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Cefalea
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Náuseas, enfermedad de reflujo gastroesofágico
Infrecuentes	Diarrea, flatulencia
Trastornos generales y reacciones en el lugar de la administración	
Frecuentes	Escalofríos
Pruebas complementarias	
Frecuentes	Hipoglucemia

Combinación con una sulfonilurea

No se notificaron abandonos por reacciones adversas en el grupo de la vildagliptina + metformina + glimepirida; en cambio, se notificó un 0,6% de abandonos en el grupo del placebo + metformina + glimepirida.

En ambos grupos terapéuticos, la hipoglucemia fue frecuente (se registró un 5,1% de casos en el grupo de la vildagliptina + metformina + glimepirida y un 1,9% de casos en el grupo del placebo + metformina + glimepirida). En el grupo de la vildagliptina se registró un episodio de hipoglucemia severa.

Al final del estudio, el efecto sobre el peso corporal medio fue neutro (hubo una variación de peso de +0,6 kg en el grupo de la vildagliptina y de -0,1 kg en el grupo del placebo)

Tabla 4: Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron 50 mg de vildagliptina dos veces al día en combinación con metformina y una sulfonilurea (n = 157)

Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Mareos, temblores
Trastornos generales y reacciones en el lugar de la administración	

Frecuentes	Astenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	Hipoglucemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Hiperhidrosis

Vildagliptina

La Tabla 5 presenta las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos con doble enmascaramiento sobre la vildagliptina en monoterapia.

Tabla 5: Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron 50 mg de vildagliptina una vez al día (n = 409) o 50 mg dos veces al día (n = 1373) en monoterapia en los ensayos clínicos con doble enmascaramiento.

Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Mareos
Infrecuentes	Cefalea
Trastornos gastrointestinales	
Infrecuentes	Estreñimiento
Trastornos generales y reacciones en el lugar de la administración	
Infrecuentes	Edema periférico

Ninguna de las reacciones adversas notificadas con la vildagliptina en monoterapia registró un aumento de frecuencia de importancia clínica cuando dicho fármaco se administró junto con la metformina.

En los estudios de monoterapia, la incidencia total de abandonos debido a reacciones adversas no fue mayor entre los pacientes que recibieron 50 mg de vildagliptina una vez al día (0,2%) o dos veces al día (0,1%) que en los tratados con el placebo (0,6%) o con los fármacos de comparación (0,5%).

En los estudios de monoterapia, los casos de hipoglucemia fueron infrecuentes: se comunicaron en el 0,5% (2 de 409) de los pacientes tratados con 50 mg de vildagliptina una vez al día, el 0,3% (4 de 1373) de los pacientes tratados con 50 mg de vildagliptina dos veces al día y el 0,2% (2 de 1082) de los pacientes de los grupos que recibieron un fármaco de comparación o un placebo, sin que se registraran eventos graves ni severos. La vildagliptina ejerce un efecto neutro sobre el peso cuando se administra en monoterapia.

Los estudios clínicos a largo plazo de hasta 2 años de duración no revelaron nuevas señales de alarma ni riesgos imprevistos con la vildagliptina en monoterapia.

Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) notificadas espontáneamente o publicadas en la literatura científica desde la comercialización del producto

Las siguientes reacciones adversas provienen de la experiencia adquirida desde la comercialización de Jalra M e incluyen los casos notificados espontáneamente y los casos publicados en la literatura científica. Como estas reacciones son comunicadas de forma voluntaria por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia, de modo que esta última se considera «desconocida».

- Hepatitis reversible al retirar el tratamiento.
- Urticaria, lesiones cutáneas ampollosas y exfoliativas, incluido el penfigoide ampolloso.
- Pancreatitis.
- Artralgia, a veces severa.

Clorhidrato de metformina

En la Tabla 6 se enumeran las reacciones adversas conocidas asociadas a la metformina.

Tabla 6: Reacciones adversas conocidas asociadas a la metformina

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Disminución del apetito
Muy raras	Acidosis láctica
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Disgeusia
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Flatulencia, náuseas, vómito, diarrea, dolor abdominal
Trastornos hepatobiliares	
Muy raras	Hepatitis**
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy raras	Reacciones cutáneas tales como eritema, prurito, urticaria
Pruebas complementarias	
Muy raras	Disminución de la absorción de la vitamina B ₁₂ *, pruebas de la función hepática anormales

*Durante el tratamiento prolongado con metformina se ha observado muy raramente una disminución de la absorción y la concentración sérica de vitamina B₁₂, que por lo general parece no revestir importancia clínica. Se aconseja tener en cuenta dicha causa posible en caso de que un paciente presente anemia megaloblástica.

**Se han descrito casos aislados de anomalías en las pruebas de función hepática o de hepatitis que se resolvieron al suspender la administración de metformina.

Los efectos adversos de tipo gastrointestinal ocurren con mayor frecuencia al inicio del tratamiento y casi siempre se resuelven espontáneamente.

-Sección Interacciones:

Interacciones

Jalra M

No se han observado interacciones farmacocinéticas de importancia clínica al coadministrar la vildagliptina (100 mg una vez al día) y el clorhidrato de metformina (1000 mg una vez al día). Las interacciones farmacológicas de cada uno de los componentes de Jalra M se han estudiado de forma exhaustiva; por su parte, la coadministración de ambas sustancias activas en los ensayos clínicos y en la práctica clínica generalizada no ha producido interacciones imprevistas.

Los datos siguientes reflejan la información disponible sobre cada una de las sustancias activas (vildagliptina y metformina).

Vildagliptina

El potencial de interacción farmacológica de la vildagliptina es reducido. No es un sustrato del citocromo P (CYP) 450 y no inhibe ni induce las enzimas del CYP450, de modo que es improbable que presente interacciones con los fármacos que son sustratos, inhibidores o inductores de dichas enzimas.

Además, la vildagliptina no afecta a la depuración de los fármacos coadministrados metabolizados por las enzimas CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 y CYP 3A4/5. Se han llevado a cabo estudios de interacción farmacológica con fármacos que suelen prescribirse a pacientes con diabetes de tipo 2 o cuyo margen terapéutico es estrecho. Dichos estudios no han revelado interacciones clínicamente significativas de la vildagliptina con otros antidiabéticos orales (glibenclamida, pioglitazona, clorhidrato de metformina) ni con amlodipino, digoxina, ramipril, simvastatina, valsartán o warfarina.

Clorhidrato de metformina

Se conocen los siguientes aspectos acerca de la metformina:

Furosemida

La furosemida incrementa la $C_{máx}$ y el AUC sanguíneo de la metformina sin alterar su depuración renal. La metformina reduce la $C_{máx}$ y el AUC sanguíneo de la furosemida sin alterar su depuración renal.

Nifedipino

El nifedipino incrementa la absorción, la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de la metformina y también su eliminación urinaria. La metformina tiene efectos mínimos sobre el nifedipino.

Glibenclamida

La glibenclamida no altera los parámetros farmacocinéticos ni farmacodinámicos de la metformina. Se han observado descensos de la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC sanguíneo de la glibenclamida, aunque fueron muy variables. Por consiguiente, se desconoce la importancia clínica de este hallazgo.

Medios de contraste yodados

La administración de productos que contengan metformina (como Jalra M) deberá suspenderse antes del procedimiento de diagnóstico por imagen o en el momento de este y no reanudarse hasta pasadas 48 horas, y únicamente tras volver a valorar la función renal y comprobar que es estable.

Fármacos catiónicos

Los fármacos catiónicos (p. ej., amilorida, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triamtereno, trimetoprima o vancomicina) que se eliminan por secreción tubular renal tienen en principio la capacidad de interactuar con la metformina al competir por los mismos sistemas de transporte en los túbulos renales. Así, se ha observado que la concentración plasmática o sanguínea de metformina y su AUC aumentan un 60% y un 40%, respectivamente, cuando se coadministra con la cimetidina. La metformina no afecta a la farmacocinética de la cimetidina. Pese a que tales interacciones no dejan de ser teóricas (salvo con la cimetidina), se recomienda la cuidadosa supervisión de los pacientes y de las dosis de los fármacos que contienen metformina (como Jalra M) y de tales medicamentos.

Otras

Algunos fármacos pueden afectar negativamente a la función renal, con el consiguiente aumento del riesgo de acidosis láctica: así sucede, por ejemplo, con los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) —entre ellos, los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa II (COX II)—, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), los antagonistas de los receptores de la angiotensina II y los diuréticos, especialmente los diuréticos del asa. Deberá vigilarse estrechamente la función renal al inicio y durante el tratamiento con estos medicamentos en combinación con productos que contienen metformina (como Jalra M). Algunos fármacos tienden a causar hiperglucemia y pueden hacer que se pierda el control glucémico. Pertenecen a este grupo las tiazidas y otros diuréticos, los corticoesteroides, las fenotiazinas, los productos tiroideos, los estrógenos, los anticonceptivos orales, la fenitoína, el ácido nicotínico, los simpaticomiméticos, los

antagonistas del calcio y la isoniazida. Se recomienda vigilar estrechamente la glucemia y ajustar la dosis de metformina cuando se administre cualquiera de estos fármacos o se suspenda dicha administración.

La intoxicación alcohólica aguda aumenta el riesgo de acidosis láctica (particularmente en caso de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática) debido a la metformina. Debe evitarse el consumo de bebidas alcohólicas y de medicamentos que contengan alcohol.

- Sección Estudios Clínicos

Riesgo cardiovascular

Se realizó un metanálisis de los eventos cardiovasculares validados de forma prospectiva e independiente que se registraron en 37 estudios clínicos de fase III y IV, correspondientes a monoterapia y tratamientos combinados, con duraciones de hasta más de 2 años. El metanálisis incluyó a 9599 pacientes con diabetes de tipo 2 tratados con 50 mg de vildagliptina u.v.d. y d.v.d. e indicó que el tratamiento con vildagliptina no se asociaba a un aumento del riesgo cardiovascular. El criterio de evaluación compuesto de eventos adversos cardiovasculares graves validados (infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular o muerte por causas cardiovasculares) fue similar entre el grupo de la vildagliptina y los grupos comparativos combinados de fármacos de referencia y placebo (cociente de riesgos de Mantel-Haenszel de 0,82 [intervalo de confianza del 95%: 0,61; 1,11]), lo cual avala la inocuidad cardiovascular de la vildagliptina. Se registraron eventos adversos cardiovasculares graves en 83 de los 9599 pacientes tratados con vildagliptina (0,86%) y en 85 de los 7102 pacientes de los grupos comparativos (1,20%). La evaluación de los diferentes tipos de eventos adversos cardiovasculares graves no mostró un aumento del riesgo (el cociente de riesgos de Mantel-Haenszel fue similar en todos los casos). Se registraron eventos confirmados de insuficiencia cardíaca (definida como insuficiencia cardíaca que requiera hospitalización o insuficiencia cardíaca de nueva aparición) en 41 de los pacientes tratados con vildagliptina (0,43%) y en 32 de los pacientes de los grupos comparativos (0,45%), con un cociente de riesgos de Mantel-Haenszel de 1,08 (IC 95%: 0,68; 1,70), que indica que el riesgo de insuficiencia cardíaca no es mayor en los pacientes tratados con vildagliptina.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Moléculas de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar información clínica que sustente el cambio en las contraindicaciones referentes a la tasa de filtración glomerular que proponen disminuir de 60 a

30 mL/min.

Adicionalmente, la Sala considera que en la información para prescribir y en el inserto debe especificar que esta asociación se indica cuando la terapia con metformina no permite alcanzar metas, sin hacer alusión al uso en monoterapia del componente de sitagliptina.

**3.1.9.3 JANUMET® XR 50MG/1000MG TABLETAS RECUBIERTAS DE
LIBERACIÓN PROLONGADA
JANUMET® XR 100MG/1000MG TABLETAS RECUBIERTAS DE
LIBERACIÓN PROLONGADA**

Expediente : 20068049 / 20068050
Radicado : 2017107947 / 2017107951
Fecha : 31/07/2017
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 1000mg de Metformina + 50mg de Sitagliptina
Cada tableta recubierta contiene 1000mg de Metformina + 100mg de Sitagliptina

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones: Janumet® xr está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glicémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que no están controlados adecuadamente y que siguen tratamiento con metformina o sitagliptina sola, o en pacientes que ya están siendo tratados con una combinación de sitagliptina y metformina.

Janumet® xr está indicado como parte de una terapia de triple combinación con una sulfonilúrea (ej. Terapia de triple combinación) como complemento de la dieta y el ejercicio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 inadecuadamente controlados con cualquiera de las dos o de los tres agentes siguientes: metformina, sitagliptina o una sulfonilúrea.

Janumet® xr está indicado como parte de una terapia de triple combinación con agonistas ppar (p. Ej. Tiazolidinedionas) como complemento a la dieta y el ejercicio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 inadecuadamente controlados con dos de los tres agentes: metformina, sitagliptina o un agonista ppar.

Janumet® xr está indicado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glicémico en combinación con insulina.

Contraindicaciones:

Janumet® xr (fosfato de sitagliptina/clorhidrato de metformina) tabletas de liberación prolongada está contraindicado en pacientes con:

1. Diabetes tipo 1.
2. Enfermedad renal o disfunción renal, por ejemplo, niveles de creatinina sérica mayor o igual a 1.5 mg/dl [hombres], mayor o igual a 1.4 mg/dl [mujeres], o depuración de creatinina anormal, que también pueden originarse como consecuencia de condiciones tales como colapso (shock) cardiovascular, infarto de miocardio agudo y septicemia.
3. Hipersensibilidad conocida al fosfato de sitagliptina, clorhidrato de metformina o a cualquier otro componente de janumet® xr. Acidosis metabólica aguda o crónica, incluso la cetoacidosis diabética, con o sin coma.
4. Insuficiencia cardíaca congestiva que requiere un agente farmacológico.

Janumet® xr debe discontinuarse temporalmente en pacientes que están siendo sometidos a estudios radiológicos que implican la administración intravascular de materiales de contraste iodados, puesto que el uso de dichos productos puede ocasionar una alteración aguda de la función renal.

Advertencias y precauciones:

Janumet® xr no debe administrarse en pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de cetoacidosis diabética.

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

Monitoreo de la función renal: se sabe que la metformina y la sitagliptina se excretan sustancialmente por el riñón. El riesgo de acumulación de metformina y acidosis láctica aumenta con el grado de la insuficiencia renal. Por lo tanto, los pacientes con niveles de creatinina sérica por encima del límite superior normal para su edad no deben recibir janumet® xr. En pacientes de edad avanzada, la dosis de janumet® xr debe ajustarse cuidadosamente para establecer la dosis mínima para el efecto glucémico deseado, ya que el envejecimiento puede estar

asociado con la disminución de la función renal. En los pacientes de edad avanzada, particularmente en aquellos mayor o igual a 80 años, la función renal debe monitorearse de manera regular.

Antes del inicio de la terapia con janumet® xr, y en adelante al menos cada año, se debe evaluar la función renal y verificar que sea normal. En pacientes en los que se anticipa el desarrollo de disfunción renal se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia, y se debe discontinuar la administración de janumet® xr si hay evidencia de insuficiencia renal.

Hipoglucemia en combinación con sulfonilúrea o con insulina: como típicamente ocurre con otros agentes antihiper glucemiantes, se ha observado hipoglucemia cuando la sitagliptina y metformina son utilizadas en combinación con insulina o una sulfonilúrea. Sin embargo, para reducir el riesgo de hipoglucemia inducido por la sulfonilúrea o insulina, una dosis más baja de sulfonilúrea o insulina puede ser considerada.

Hipoglucemia en combinación con una sulfonilúrea o con insulina: en ensayos clínicos de sitagliptina como monoterapia y sitagliptina como parte de la terapia combinada con agentes no conocidos que causen hipoglucemia (p. Ej. Metformina o un agonista ppar??? (tiazolidinediona), las tasas de hipoglucemia reportadas con sitagliptina fueron similares a las tasas en pacientes que estaban tomando placebo. Como típicamente ocurre con otros agentes antihiper glucemiantes, se ha observado hipoglucemia cuando la sitagliptina fue utilizada en combinación con insulina o una sulfonilúrea. Sin embargo, para reducir el riesgo de hipoglucemia inducida por la sulfonilúrea o insulina, una dosis más baja de sulfonilúrea o insulina puede ser considerada.

Reacciones de hipersensibilidad: existen reportes post mercadeo de reacciones de hipersensibilidad serias en pacientes tratados con sitagliptina, uno de los componentes de janumet® xr. Estas reacciones incluyen anafilaxis, angioedema y condiciones de piel exfoliativas incluyendo el síndrome de stevens-johnson. Debido a que las reacciones son reportadas voluntariamente en una población de un tamaño incierto, es generalmente imposible estimar certeramente su frecuencia o establecer una relación de causalidad con la exposición al medicamento. El inicio de estas reacciones ocurrieron dentro de los 3 primeros meses después del inicio del tratamiento con sitagliptina, y algunos reportes ocurrieron después de la primera dosis. Si una reacción de hipersensibilidad es sospechosa, descontinúe janumet® xr, evalúe otras causas potenciales para el evento, y establezca un tratamiento alternativo para la diabetes.

Clorhidrato de metformina:

Acidosis láctica: la acidosis láctica es una complicación metabólica rara pero seria, la cual puede ocurrir debido a la acumulación de metformina durante el tratamiento con janumet® xr (fosfato de sitagliptina/clorhidrato de metformina); cuando ocurre, es fatal en aproximadamente el 50% de los casos. La acidosis láctica también puede ocurrir en asociación con varias condiciones fisiopatológicas, tales como diabetes mellitus, y siempre que haya hipoperfusión e hipoxemia tisulares significativas. La acidosis láctica se caracteriza por niveles elevados de lactato en sangre (>5 mmol/l), disminución del pH sanguíneo, trastornos electrolíticos con un aumento del intervalo aniónico, y un aumento de la proporción de lactato/piruvato. Cuando la metformina está involucrada como causa de la acidosis láctica, se encuentran generalmente niveles de metformina en plasma >5 µg/ml.

La incidencia reportada de acidosis láctica en pacientes que reciben clorhidrato de Metformina es muy baja (aproximadamente 0.03 casos/1000 pacientes-año, con aproximadamente 0.015 casos fatales/1000 pacientes-año). En la exposición a metformina de más de 20,000 paciente-año en ensayos clínicos, no hubo reportes de acidosis láctica. Los casos que se han reportado han ocurrido principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal significativa, que incluyó nefropatía intrínseca e hipoperfusión renal, a menudo en un contexto de múltiples problemas medico/quirúrgicos concomitantes y múltiples medicamentos concomitantes. Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que requieren tratamiento farmacológico, en particular aquellos con insuficiencia cardíaca congestiva inestable o aguda que se encuentran en riesgo de hipoperfusión e hipoxemia, presentan un mayor riesgo de acidosis láctica. El riesgo de acidosis láctica aumenta con el grado de disfunción renal y la edad del paciente. Por lo tanto, el riesgo de acidosis láctica puede disminuir de manera significativa mediante el monitoreo regular de la función renal en pacientes que están tomando metformina y por medio del uso de una dosis efectiva mínima de metformina. En particular, el tratamiento de los adultos mayores debe estar acompañado de un atento monitoreo de la función renal. El tratamiento con metformina no se debe iniciar en pacientes mayor o igual a 80 años, a menos que la medición de la depuración de creatinina demuestre que la función renal no está reducida, puesto que estos pacientes son más susceptibles a desarrollar acidosis láctica. Además, debe suspenderse la administración de metformina de inmediato en presencia de cualquier condición asociada con hipoxemia, deshidratación, o sepsis. Debido a que la disfunción hepática puede limitar de modo significativo la capacidad de depuración del lactato, la metformina debe evitarse generalmente en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de hepatopatía. Se debe advertir a los pacientes sobre la ingesta excesiva de alcohol, ya sea aguda o crónica, mientras se toma metformina, puesto que el alcohol potencia los efectos del clorhidrato de metformina en el metabolismo del lactato.

Además, debe discontinuarse la metformina de manera temporal antes de cualquier estudio de radio contraste intravascular y para cualquier procedimiento quirúrgico.

El inicio de la acidosis láctica a menudo es sutil, y está acompañado por síntomas no específicos, tales como malestar general, mialgias, dificultad respiratoria, somnolencia creciente y malestar abdominal no específico. Puede haber hipotermia, hipotensión y bradiarritmias resistentes asociadas con acidosis más marcada. El paciente y su médico deben estar conscientes de la posible importancia de dichos síntomas, y el paciente debe recibir instrucciones de notificar al médico de inmediato si éstos ocurren.

Se debe retirar la metformina hasta que la situación se esclarezca. Los niveles de electrolitos séricos, cetonas, glucosa en la sangre, y si se indicara, ph de la sangre, lactato, e incluso los niveles de metformina en la sangre pueden ser útiles. Una vez que un paciente es estabilizado a cualquier nivel de dosis de metformina, es poco probable que los síntomas gastrointestinales, que son comunes durante el inicio de la terapia, estén relacionados con el fármaco. La ocurrencia posterior de síntomas gastrointestinales podría deberse a acidosis láctica o a otra enfermedad seria.

Los niveles de lactato en el plasma venoso en ayunas mayores del límite superior normal pero menores de 5 mmol/l en pacientes que están tomando metformina no indican necesariamente acidosis láctica inminente, y se puede explicar por otros mecanismos, tales como diabetes mal controlada u obesidad, actividad física vigorosa, o problemas técnicos en el manejo de las muestras.

Se debe sospechar acidosis láctica en cualquier paciente diabético con acidosis metabólica que no presenta evidencia de cetoacidosis (cetonuria y cetonemia).

La acidosis láctica es una emergencia médica que se debe tratar en un entorno hospitalario. En un paciente con acidosis láctica que está tomando metformina debe discontinuarse el fármaco de inmediato, y se debe tomar inmediatamente medidas generales de apoyo. Debido a que el clorhidrato de metformina es dializable (con una depuración de hasta 170 ml/min en buenas condiciones hemodinámicas), se recomienda la hemodiálisis inmediata para corregir la acidosis y retirar la metformina acumulada. Dicho manejo a menudo produce la rápida reversión de los síntomas y la recuperación

Hipoglucemia: la hipoglucemia no ocurre en pacientes que reciben metformina sola bajo circunstancias usuales de uso, pero podría ocurrir cuando la ingesta calórica es deficiente, cuando el ejercicio extenuante no es compensado por un suplemento calórico, o durante el uso concomitante con otros agentes reductores de la glucosa (tales como sulfonilureas e insulina) o etanol. Los pacientes de edad avanzada, debilitados o desnutridos y aquellos con insuficiencia suprarrenal o

hipofisaria o con intoxicación alcohólica son particularmente susceptibles a los efectos hipoglucémicos.

La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en los pacientes de edad avanzada, y en las personas que están tomando fármacos bloqueadores β -Adrenérgicos.

Uso de medicamentos concomitantes que pueden afectar la función renal o la disposición de la metformina: el (los) medicamento(s) concomitante(s) que puede(n) afectar la función renal, provocar un cambio hemodinámico significativo o interferir con la disposición de la metformina, tales como los fármacos catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal deben ser utilizados con precaución.

Estudios radiológicos que involucran el uso de materiales de contraste yodados intravasculares (por ejemplo, urografa intravenoso, colangiografía intravenosa, angiografía y tomografía computarizada con materiales de contraste intravascular): los estudios de contraste intravascular con materiales yodados pueden generar la alteración aguda de la función renal, y han estado asociados con acidosis láctica en pacientes que han estado recibiendo metformina. Por lo tanto, en pacientes en los que se planifica dicho estudio, debe discontinuarse temporalmente la administración de janumet® xr en el momento del procedimiento o antes de éste, y suspenderla durante las 48 horas posteriores al procedimiento y reiniciarse sólo después de haber evaluado nuevamente la función renal y haber encontrado que ésta es normal.

Estados hipóxicos: el colapso (shock) cardiovascular originado por cualquier causa, la insuficiencia cardiaca congestiva aguda, el infarto de miocardio agudo y otras condiciones caracterizadas por hipoxemia han sido asociadas con acidosis láctica, y puede causar también azotemia prerrenal. Cuando dichos eventos ocurren en pacientes que están siguiendo terapia con janumet® xr, el fármaco debe ser discontinuado de inmediato.

Procedimientos quirúrgicos: se debe suspender temporalmente el uso de janumet® xr en caso de cualquier procedimiento quirúrgico (excepto procedimientos menores no asociados con la ingesta limitada de alimentos y fluidos) y no debe reiniciarse hasta que la ingesta oral del paciente se haya restablecido y la función renal se haya evaluado y ésta sea normal.

Ingesta de alcohol: se sabe que el alcohol potencia el efecto de la metformina en el metabolismo del lactato. Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes acerca de la ingesta excesiva de alcohol, aguda o crónica, mientras están recibiendo

janumet® xr.

Disfunción hepática: puesto que la disfunción hepática ha sido asociada con algunos casos de acidosis láctica, janumet® xr debe evitarse generalmente en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de hepatopatía.

Niveles de vitamina b12: en ensayos clínicos controlados de metformina de 29 semanas de duración, se observó una disminución a niveles subnormales de los niveles previamente normales de vitamina b12 en suero, sin manifestaciones clínicas, en alrededor de 7% de los pacientes. Dicha disminución, debida posiblemente a la interferencia con la absorción de b12 del complejo factor intrínseco-b12, sin embargo, está asociada muy pocas veces con anemia, y parece ser rápidamente reversible al discontinuar la metformina o con un complemento de vitamina b12. Se recomienda la medición anual de los parámetros hematológicos en pacientes que toman janumet®

Xr, y se debe investigar y manejar de manera adecuada cualquier otra anormalidad notoria.

Algunas personas (aquellas con ingesta o absorción deficiente de vitamina b12 o calcio) parecen estar predispuestas a desarrollar niveles subnormales de vitamina b12. En estos pacientes, las mediciones de rutina de vitamina b12 en suero en intervalos de dos a tres años pueden ser útiles.

Variación en el estado clínico de pacientes con diabetes tipo 2 controlada previamente:

Un paciente con diabetes tipo 2 previamente bien controlada con janumet® xr que desarrolla anormalidades de laboratorio o enfermedad clínica (especialmente una enfermedad vaga y no bien definida) debe ser evaluado de inmediato para detectar evidencia de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos séricos y cetonas, glucosa en sangre y, si se indicara, niveles de ph, lactato, piruvato y metformina en sangre. Si ocurre acidosis de algún tipo, se debe detener inmediatamente la administración de janumet® xr e iniciar otras medidas correctivas apropiadas.

Pérdida de control de la glucosa en la sangre: cuando un paciente estabilizado en cualquier régimen diabético está expuesto a estrés, como en el caso de fiebre, trauma, infección o cirugía, se puede producir la pérdida temporal del control glucémico. En dichas ocasiones, puede ser necesario suspender la administración de janumet® xr y administrar temporalmente insulina. Se puede restablecer la administración de janumet® xr una vez resuelto el episodio agudo.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de grupo etario
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de interacciones

- Inserto versión 05-2017A
- Información para prescribir versión 05-2017A

Nueva dosificación:

Dosis y administración

General

La dosificación de la terapia antihiper glucémica con Janumet® XR se debe individualizar sobre la base del régimen actual del paciente, eficacia y tolerabilidad mientras no exceda la dosis diaria máxima recomendada de 100 mg de sitagliptina.

Janumet® XR debe administrarse una vez al día, preferiblemente con las comidas en la noche. La dosis debe aumentarse gradualmente para reducir los efectos gastrointestinales causados por metformina. Adicionalmente, la administración de Janumet® XR con las comidas mejora la concentración de metformina en plasma.

Para conservar las propiedades de liberación prolongada, las tabletas no deben dividirse, romperse, triturarse o masticarse antes de ser ingeridas. Existen reportes de disolución incompleta de Janumet® XR, las cuales han sido eliminadas en las heces. No se ha comprobado que este material presente en las heces contenga ingrediente activo. Si el paciente reporta repetidamente presencia de tabletas en las heces, el médico debe evaluar la pertinencia del control glicémico.

Recomendaciones para la Dosificación

La dosis inicial de Janumet® XR se debe basar en el régimen actual del paciente. Janumet® XR se debe administrar una vez al día con las comidas, preferiblemente en la noche. Janumet® XR tabletas recubiertas están disponibles en las siguientes concentraciones:

50 mg de sitagliptina/1000 mg de clorhidrato de metformina

100 mg de sitagliptina/1000 mg de clorhidrato de metformina

Los pacientes que utilizan las tabletas de liberación prolongada de sitagliptina 50mg / clorhidrato de metformina 1000mg, deben ingerir simultáneamente dos tabletas una vez al día. Los pacientes que utilizan las tabletas de liberación prolongada de sitagliptina 100mg / clorhidrato de metformina 1000mg, deben ingerir una sola tableta una vez al día.

Terapia inicial:

Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2, con hiperglicemia inadecuadamente controlada con la dieta y el ejercicio, la dosis inicial total recomendada de Janumet® XR es 100 mg de sitagliptina y 1000 mg de metformina clorhidrato. En pacientes con un inadecuado control glicémico con estas dosis se puede valorar un aumento gradual para reducir el efecto gastrointestinal asociado con

metformina, hasta una dosis diaria máxima recomendada de 2000 mg de metformina.

Pacientes controlados inadecuadamente que siguen monoterapia con metformina:
En el caso de los pacientes controlados inadecuadamente que reciben terapia sólo con metformina, la dosis de inicio diaria total recomendada de Janumet® XR es 100 mg de sitagliptina y la dosis de metformina previamente prescrita.

Pacientes controlados inadecuadamente que siguen monoterapia con sitagliptina:
En el caso de pacientes controlados inadecuadamente que reciben terapia solo con sitagliptina, la dosis de inicio recomendada de Janumet® XR es de 100 mg de sitagliptina y 1000 mg de clorhidrato de metformina. La dosis de metformina se puede ajustar hasta alcanzar el control de la glicemia. Debe considerarse el aumento gradual de la dosis para reducir los efectos adversos gastrointestinales (GI) asociados a la metformina. Los pacientes que siguen monoterapia con sitagliptina en dosis ajustada debido a daño renal no se deben cambiar a Janumet® XR.

Pacientes que se cambian de sitagliptina coadministrada con metformina:
En el caso de pacientes que se cambian de sitagliptina coadministrada con metformina, se puede iniciar la dosis con Janumet® XR en la dosis de sitagliptina y metformina que ya se está tomando.

Pacientes inadecuadamente controlados con terapia de combinación dual con dos de los siguientes tres agentes antihiper glucémicos: sitagliptina, metformina, o una sulfonilúrea:

La dosis usual de inicio de Janumet® XR debe proveer sitagliptina dosificada como 100mg diarios totales. Para determinar la dosis de partida del componente metformina, tanto el control del nivel glucémico del paciente como la dosis actual (si existe) de metformina deben ser considerados. Se deben considerar aumentos de dosificación gradual para reducir los efectos adversos gastrointestinales (GI) asociados con metformina. Los pacientes en tratamiento o iniciados con una sulfonilúrea pueden requerir dosis de sulfonilúrea más bajas para reducir el riesgo de hipoglucemia inducida por sulfonilúrea.

Pacientes inadecuadamente controlados con terapia de combinación dual con dos de los siguientes tres agentes antihiper glucémicos: sitagliptina, metformina, o un agonista PPAR α (p.ej. tiazolidinedionas):

La dosis usual de inicio de Janumet® XR debe proveer sitagliptina dosificada como 100mg dosis diaria total. Para la determinación de la dosis de inicio de metformina, el control del nivel glucémico del paciente y la dosis actual (si existe) de metformina debería ser considerada. Se debe considerar el aumento gradual

en la dosis para reducir los efectos adversos gastrointestinales (GI) asociados con metformina.

Pacientes inadecuadamente controlados con terapia de combinación dual con dos de los siguientes tres agentes antihiper glucémicos: sitagliptina, metformina, o insulina:

La dosis usual de inicio de Janumet® XR debe proveer sitagliptina dosificada como 100mg dosis diaria total. Para la determinación de la dosis de partida de metformina, el control del nivel glucémico del paciente y la dosis actual (si existe) de metformina debería ser considerada. Se debe considerar el aumento gradual en la dosis para reducir los efectos adversos gastrointestinales (GI) asociados con metformina. Los pacientes actualmente en terapia con Insulina o iniciando terapia con Insulina pueden requerir dosis más bajas de Insulina para reducir el riesgo de hipoglicemia.

No se han realizado estudios que analicen de manera específica la seguridad y eficacia de Janumet® XR en pacientes tratados previamente con otros agentes hipoglicemiantes orales y que se han cambiado a Janumet® XR. Cualquier modificación en la terapia de la diabetes tipo 2 debe realizarse con cuidado y monitorearse adecuadamente, puesto que pueden ocurrir variaciones en el control glucémico.

Recomendaciones para el uso en daño renal:

Evaluar la función renal antes de iniciar Janumet® XR y periódicamente después. Janumet® XR está contraindicado en pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) $<30\text{ mL/min/1,73 m}^2$. Descontinuar Janumet® XR si la TFGe del paciente cae posteriormente por debajo de $30\text{ mL/min/1,73 m}^2$.

No se recomienda el inicio de Janumet® XR en pacientes con una TFGe $\geq 30\text{ mL/min/1,73 m}^2$ y $<45\text{ mL/min/1,73 m}^2$. En los pacientes que toman Janumet® XR cuya TFGe desciende más de $45\text{ mL/min/1,73 m}^2$, evaluar el beneficio y el riesgo de continuar la terapia y limitar la dosis del componente sitagliptina a 50 mg una vez al día.

Descontinuación para procedimientos de imagen con contraste iodado:

Descontinuar Janumet® XR en el momento o antes de un procedimiento de contraste iodado en pacientes con una TFGe ≥ 30 a $<60\text{ mL/min/1,73 m}^2$; en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática, alcoholismo o falla cardíaca; o en pacientes a los que se administrará contraste iodado intra-arterial. Reevaluar la TFGe 48 horas después del procedimiento de escaneo; reinicie Janumet® XR si la función renal es aceptable.

Nuevo grupo etario:

Uso en pacientes de edad avanzada

Janumet® XR

Debido a que la sitagliptina y metformina se excretan principalmente por el riñón y debido a que el envejecimiento puede estar asociado con la reducción de la función renal, Janumet® XR debe usarse con precaución a medida que aumenta la edad. Se debe tener cuidado en la selección de la dosis, y se debe basar en el monitoreo cuidadoso y regular de la función renal.

Fosfato de sitagliptina

En estudios clínicos, la seguridad y efectividad de la sitagliptina en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años,) fueron semejantes a las observadas en pacientes más jóvenes (< 65 años).

Clorhidrato de metformina

Los estudios clínicos controlados de metformina no incluyeron un número suficiente de pacientes de edad avanzada para determinar si responden de modo diferente a los pacientes más jóvenes, aunque otra experiencia clínica reportada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Janumet® XR (fosfato de sitagliptina/clorhidrato de metformina) tabletas de liberación prolongada está contraindicado en pacientes con:

1. Diabetes tipo 1.
2. Daño renal severo ($\text{TFGe} < 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$).
3. Hipersensibilidad conocida al fosfato de sitagliptina, clorhidrato de metformina o a cualquier otro componente de Janumet® XR..
4. Acidosis metabólica aguda o crónica, incluso la cetoacidosis diabética, con o sin coma.
5. Falla cardíaca congestiva que requiere un agente farmacológico.

Janumet® XR debe discontinuarse temporalmente en pacientes que están siendo sometidos a estudios radiológicos que implican la administración intravascular de materiales de contraste iodados, puesto que el uso de dichos productos puede ocasionar una alteración aguda de la función renal

Advertencias y precauciones

Janumet® XR no debe administrarse en pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de cetoacidosis diabética.

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

Monitoreo de la función renal: Se sabe que la metformina y la sitagliptina se excretan sustancialmente por el riñón. El riesgo de acumulación de metformina y acidosis láctica aumenta con el grado de daño de la función renal. Janumet® XR está contraindicado en daño renal severo, pacientes con una TFG $<30\text{mL/min/1,73m}^2$.

Antes del inicio de la terapia con Janumet® XR, y al menos una vez al año, se debe evaluar la función renal. En pacientes en los que se anticipa el desarrollo de disfunción renal se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia, y se debe discontinuar la administración de Janumet® XR si hay evidencia de daño renal.

Hipoglucemia en combinación con Sulfonilúrea o con Insulina: Como típicamente ocurre con otros agentes antihiper glucemiantes, se ha observado hipoglucemia cuando la sitagliptina y metformina son utilizadas en combinación con insulina o una sulfonilúrea. Sin embargo, para reducir el riesgo de hipoglucemia inducido por la sulfonilúrea o insulina, una dosis más baja de sulfonilúrea o insulina puede ser considerada.

Fosfato de sitagliptina

Hipoglucemia en combinación con una sulfonilúrea o con Insulina: En ensayos clínicos de sitagliptina como monoterapia y sitagliptina como parte de la terapia combinada con agentes no conocidos que causen hipoglucemia (p. ej. metformina o un agonista PPAR α (tiazolidinediona), las tasas de hipoglucemia reportadas con sitagliptina fueron similares a las tasas en pacientes que estaban tomando placebo. Como típicamente ocurre con otros agentes antihiper glucemiantes, se ha observado hipoglucemia cuando la sitagliptina fue utilizada en combinación con insulina o una sulfonilúrea. Sin embargo, para reducir el riesgo de hipoglucemia inducida por la sulfonilúrea o insulina, una dosis más baja de sulfonilúrea o insulina puede ser considerada.

Reacciones de Hipersensibilidad: Existen reportes post mercadeo de reacciones de hipersensibilidad serias en pacientes tratados con sitagliptina, uno de los componentes de Janumet® XR. Estas reacciones incluyen anafilaxis, angioedema,

y condiciones de piel exfoliativas incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson. Debido a que las reacciones son reportadas voluntariamente en una población de un tamaño incierto, es generalmente imposible estimar certeramente su frecuencia o establecer una relación de causalidad con la exposición al medicamento. El inicio de estas reacciones ocurrieron dentro de los 3 primeros meses después del inicio del tratamiento con sitagliptina, y algunos reportes ocurrieron después de la primera dosis. Si una reacción de hipersensibilidad es sospechosa, descontinúe Janumet® XR, evalúe otras causas potenciales para el evento, y establezca un tratamiento alternativo para la diabetes.

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

Clorhidrato de Metformina

Acidosis láctica: La acidosis láctica es una complicación metabólica rara pero seria, la cual puede ocurrir debido a la acumulación de metformina durante el tratamiento con Janumet® XR (fosfato de sitagliptina/clorhidrato de metformina); cuando ocurre, es fatal en aproximadamente el 50% de los casos. La acidosis láctica también puede ocurrir en asociación con varias condiciones fisiopatológicas, tales como diabetes mellitus, y siempre que haya hipoperfusión e hipoxemia tisulares significativas. La acidosis láctica se caracteriza por niveles elevados de lactato en sangre (>5 mmol/L), disminución del pH sanguíneo, trastornos electrolíticos con un aumento del intervalo aniónico, y un aumento de la proporción de lactato/piruvato. Cuando la metformina está involucrada como causa de la acidosis láctica, se encuentran generalmente niveles de metformina en plasma >5 µg/mL.

La incidencia reportada de acidosis láctica en pacientes que reciben clorhidrato de metformina es muy baja (aproximadamente 0.03 casos/1000 pacientes-año, con aproximadamente 0.015 casos fatales/1000 pacientes-año). En la exposición a metformina de más de 20,000 paciente-año en ensayos clínicos, no hubo reportes de acidosis láctica. Los casos que se han reportado han ocurrido principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal significativa, que incluyó nefropatía intrínseca e hipoperfusión renal, a menudo en un contexto de múltiples problemas medico/quirúrgicos concomitantes y múltiples medicamentos concomitantes. Los pacientes con falla cardíaca congestiva que requieren tratamiento farmacológico, en particular aquellos con falla cardíaca congestiva inestable o aguda que se

encuentran en riesgo de hipoperfusión e hipoxemia, presentan un mayor riesgo de acidosis láctica. El riesgo de acidosis láctica aumenta con el grado de disfunción renal y la edad del paciente. Por lo tanto, el riesgo de acidosis láctica puede disminuir de manera significativa mediante el monitoreo regular de la función renal en pacientes que están tomando metformina y por medio del uso de una dosis efectiva mínima de metformina. En particular, el tratamiento de los adultos mayores debe estar acompañado de un atento monitoreo de la función renal. Además, debe suspenderse la administración de metformina de inmediato en presencia de cualquier condición asociada con hipoxemia, deshidratación, o sepsis. Debido a que la disfunción hepática puede limitar de modo significativo la capacidad de depuración del lactato, la metformina debe evitarse generalmente en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de hepatopatía. Se debe advertir a los pacientes sobre la ingesta excesiva de alcohol, ya sea aguda o crónica, mientras se toma metformina, puesto que el alcohol potencia los efectos del clorhidrato de metformina en el metabolismo del lactato. Además, debe discontinuarse la metformina de manera temporal antes de cualquier estudio de radio contraste intravascular y para cualquier procedimiento quirúrgico.

El inicio de la acidosis láctica a menudo es sutil, y está acompañado por síntomas no específicos, tales como malestar general, mialgias, dificultad respiratoria, somnolencia creciente y malestar abdominal no específico. Puede haber hipotermia, hipotensión y bradiarritmias resistentes asociadas con acidosis más marcada. El paciente y su médico deben estar conscientes de la posible importancia de dichos síntomas, y el paciente debe recibir instrucciones de notificar al médico de inmediato si éstos ocurren. Se debe retirar la metformina hasta que la situación se esclarezca. Los niveles de electrolitos séricos, cetonas, glucosa en la sangre, y si se indicara, pH de la sangre, lactato, e incluso los niveles de metformina en la sangre pueden ser útiles. Una vez que un paciente es estabilizado a cualquier nivel de dosis de metformina, es poco probable que los síntomas gastrointestinales, que son comunes durante el inicio de la terapia, estén relacionados con el fármaco. La ocurrencia posterior de síntomas gastrointestinales podría deberse a acidosis láctica o a otra enfermedad seria.

Los niveles de lactato en el plasma venoso en ayunas mayores del límite superior normal pero menores de 5 mmol/L en pacientes que están tomando metformina no indican necesariamente acidosis láctica inminente, y se puede explicar por otros mecanismos, tales como diabetes mal controlada u obesidad, actividad física vigorosa, o problemas técnicos en el manejo de las muestras.

Se debe sospechar acidosis láctica en cualquier paciente diabético con acidosis metabólica que no presenta evidencia de cetoacidosis (cetonuria y cetonemia).

La acidosis láctica es una emergencia médica que se debe tratar en un entorno hospitalario. En un paciente con acidosis láctica que está tomando metformina debe discontinuarse el fármaco de inmediato, y se debe tomar inmediatamente medidas generales de apoyo. Debido a que el clorhidrato de metformina es dializable (con una depuración de hasta 170 mL/min en buenas condiciones hemodinámicas), se recomienda la hemodiálisis inmediata para corregir la acidosis y retirar la metformina acumulada. Dicho manejo a menudo produce la rápida reversión de los síntomas y la recuperación.

Hipoglucemia: La hipoglucemia no ocurre en pacientes que reciben metformina sola bajo circunstancias usuales de uso, pero podría ocurrir cuando la ingesta calórica es deficiente, cuando el ejercicio extenuante no es compensado por un suplemento calórico, o durante el uso concomitante con otros agentes reductores de la glucosa (tales como sulfonilureas e insulina) o etanol. Los pacientes de edad avanzada, debilitados o desnutridos y aquellos con insuficiencia suprarrenal o hipofisaria o con intoxicación alcohólica son particularmente susceptibles a los efectos hipoglucémicos. La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en los pacientes de edad avanzada, y en las personas que están tomando fármacos bloqueadores β -adrenérgicos.

Uso de medicamentos concomitantes que pueden afectar la función renal o la disposición de la metformina: El (los) medicamento(s) concomitante(s) que puede(n) afectar la función renal, provocar un cambio hemodinámico significativo o interferir con la disposición de la metformina, tales como los fármacos catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal deben ser utilizados con precaución.

Estudios radiológicos que involucran el uso de materiales de contraste yodados intravasculares (por ejemplo, urografa intravenosa, colangiografía intravenosa, angiografía y tomografía computarizada con materiales de contraste intravascular): Los estudios de contraste intravascular con materiales yodados pueden generar la alteración aguda de la función renal, y han estado asociados con acidosis láctica en pacientes que han estado recibiendo metformina. Por lo tanto, en pacientes con una Tasa de Filtración Glomerular (TFGe) ≥ 30 a < 60 mL/min/1,73m² en pacientes con antecedentes de daño hepático, alcoholismo o falla cardíaca, o en pacientes a los que se administrará medicamentos de contraste yodado intraarterial, debe discontinuarse temporalmente la administración de Janumet® XR en el momento del procedimiento o antes de éste, y suspenderla durante las 48 horas posteriores al procedimiento y reiniciarse sólo después de haber evaluado nuevamente la función renal y haber encontrado que ésta sea aceptable.

Estados hipóxicos: El colapso (shock) cardiovascular originado por cualquier causa, la falla cardíaca congestiva aguda, el infarto de miocardio agudo y otras condiciones caracterizadas por hipoxemia han sido asociadas con acidosis láctica.

y puede causar también azotemia prerrenal. Cuando dichos eventos ocurren en pacientes que están siguiendo terapia con Janumet® XR, el fármaco debe ser discontinuado de inmediato.

Procedimientos quirúrgicos: Se debe suspender temporalmente el uso de Janumet® XR en caso de cualquier procedimiento quirúrgico (excepto procedimientos menores no asociados con la ingesta limitada de alimentos y fluidos) y no debe reiniciarse hasta que la ingesta oral del paciente se haya restablecido y la función renal se haya evaluado como aceptable.

Ingesta de alcohol: Se sabe que el alcohol potencia el efecto de la metformina en el metabolismo del lactato. Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes acerca de la ingesta excesiva de alcohol, aguda o crónica, mientras están recibiendo Janumet® XR.

Disfunción hepática: Puesto que la disfunción hepática ha sido asociada con algunos casos de acidosis láctica, Janumet® XR debe evitarse generalmente en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de hepatopatía.

Niveles de vitamina B12: En ensayos clínicos controlados de metformina de 29 semanas de duración, se observó una disminución a niveles subnormales de los niveles previamente normales de Vitamina B12 en suero, sin manifestaciones clínicas, en alrededor de 7% de los pacientes. Dicha disminución, debida posiblemente a la interferencia con la absorción de B12 del complejo factor intrínseco-B12, sin embargo, está asociada muy pocas veces con anemia, y parece ser rápidamente reversible al discontinuar la metformina o con un complemento de Vitamina B12. Se recomienda la medición anual de los parámetros hematológicos en pacientes que toman Janumet® XR, y se debe investigar y manejar de manera adecuada cualquier otra anomalía notoria.

Algunas personas (aquellas con ingesta o absorción deficiente de Vitamina B12 o calcio) parecen estar predispuestas a desarrollar niveles subnormales de Vitamina B12. En estos pacientes, las mediciones de rutina de Vitamina B12 en suero en intervalos de dos a tres años pueden ser útiles.

Variación en el estado clínico de pacientes con diabetes tipo 2 controlada previamente: Un paciente con diabetes tipo 2 previamente bien controlada con Janumet® XR que desarrolla anomalías de laboratorio o enfermedad clínica (especialmente una enfermedad vaga y no bien definida) debe ser evaluado de inmediato para detectar evidencia de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos séricos y cetonas, glucosa en sangre y, si se indicara, niveles de pH, lactato, piruvato y metformina en sangre. Si ocurre acidosis de algún tipo, se debe detener inmediatamente la administración de Janumet® XR e iniciar otras medidas correctivas apropiadas.

Pérdida de control de la glucosa en la sangre: Cuando un paciente estabilizado en cualquier régimen diabético está expuesto a estrés, como en el caso de fiebre, trauma, infección o cirugía, se puede producir la pérdida temporal del control glucémico. En dichas ocasiones, puede ser necesario suspender la administración de Janumet® XR y administrar temporalmente insulina. Se puede restablecer la administración de Janumet® XR una vez resuelto el episodio agudo.

Nuevas interacciones:

Interacciones con medicamentos

Sitagliptina y metformina

La coadministración de dosis múltiples de sitagliptina (50 mg) y metformina (1000 mg) dos veces al día no alteró de manera significativa la farmacocinética de la sitagliptina ni de la metformina en pacientes con diabetes tipo 2.

No se han realizado estudios farmacocinéticos de la interacción medicamentosa con Janumet® XR; sin embargo, se han realizado dichos estudios con los componentes individuales de Janumet® XR, sitagliptina y metformina.

Fosfato de sitagliptina

En estudios de interacción farmacológica, la sitagliptina no tuvo efectos clínicamente significativos en la farmacocinética de los siguientes fármacos: metformina, rosiglitazona, gliburida, simvastatina, warfarina y anticonceptivos orales. Según esta información, la sitagliptina no inhibe las isoenzimas de CYP CYP3A4, 2C8 ó 2C9. Según la información in vitro, tampoco se espera que la sitagliptina inhiba el CYP2D6, 1A2, 2C19 ó 2B6 o induzca el CYP3A4.

Los análisis farmacocinéticos para la población, han sido llevados a cabo en pacientes con diabetes tipo 2. Los medicamentos concomitantes no han tenido un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de la sitagliptina. Los medicamentos evaluados fueron aquellos que comúnmente se administraron a los pacientes con diabetes tipo 2 incluyendo agentes reductores del colesterol (p. ej. Estatinas, fibratos y ezetimiba), agentes antiplaquetarios (p.ej.clopidogrel), antihipertensivos (p.ej. inhibidores de la ECA, bloqueadores de receptores de la angiotensina, beta bloqueadores, bloqueadores de los canales de calcio, hidroclorotiazida), analgésicos y agentes antiinflamatorios no esteroideos (p. ej. Naproxeno, diclofenaco, celecoxib), anti-depresivos (p. ej., bupropion, fluoxetina, sertralina), antihistamínicos (p. ej. Cetirizina), inhibidores de la bomba de protones (p.ej. omeprazol, lansoprazol) y medicamentos para disfunción eréctil (p. ej. Sildenafil).

Hubo un ligero aumento en el área bajo la curva (AUC, 11%) y en la concentración promedio de fármaco (C_{max}, 18%) de digoxina con la coadministración de sitagliptina. No se considera probable que estos aumentos sean clínicamente

significativos. Los pacientes que reciben digoxina deben ser monitoreados de manera adecuada. El área bajo la curva (AUC) y la concentración máxima (Cmax) de sitagliptina se incrementaron alrededor de 29% y 68%, respectivamente, en individuos a los que se les coadministró una dosis oral única de 100 mg de Januvia® y una dosis oral única de 600 mg de ciclosporina, un potente inhibidor de prueba de la p-glucoproteína. No se considera probable que los cambios observados en la farmacocinética de la sitagliptina sean clínicamente significativos.

Clorhidrato de metformina

Gliburida: En un estudio de interacción de dosis única en pacientes con diabetes tipo 2, la coadministración de metformina y gliburida no produjo ningún cambio en la farmacocinética o farmacodinámica de metformina. Se observaron disminuciones en el AUC y Cmax de gliburida, aunque fueron altamente variables. La naturaleza de dosis única de este estudio y la falta de correlación entre los niveles de gliburida en la sangre y los efectos farmacodinámicos hacen que la importancia clínica de esta interacción sea incierta.

Furosemida: Un estudio de interacción medicamentosa de dosis única de metformina-furosemida en participantes sanos demostró que los parámetros farmacocinéticos de ambos compuestos se vieron afectados por la coadministración. La furosemida aumentó la Cmax de metformina en plasma y sangre en 22% y el AUC en sangre en 15%, sin una variación significativa en la depuración renal de metformina. Cuando se administró con metformina, la Cmax y el AUC de furosemida fueron 31% y 12% menores, respectivamente, que cuando se administraron solos, y la vida media terminal disminuyó en 32%, sin una variación significativa en la depuración renal de furosemida. No se cuenta con información acerca de la interacción entre metformina y furosemida cuando se coadministran de manera crónica.

Nifedipino: Un estudio de interacción medicamentosa de dosis única de metformina-nifedipino en voluntarios sanos normales demostró que la coadministración de nifedipino incrementó la Cmax y el AUC de metformina en plasma en 20% y 9%, respectivamente, y aumentó la cantidad excretada en la orina. El tiempo de concentración máxima (Tmax) y la vida media no se vieron afectados. Parece que el nifedipino mejora la absorción de la metformina. La metformina ejerció efectos mínimos sobre el nifedipino.

Medicamentos que reducen la depuración de metformina: El uso concomitante de fármacos que interfieren con los sistemas comunes de transporte tubular renal implicados en la eliminación renal de metformina (por ejemplo, transportador catiónico orgánico-2 [OCT2] / multifármacos e inhibidores de extrusión de toxina [MATE] tales como ranolazina, vandetanib, dolutegravir y cimetidina) podrían

aumentar la exposición sistémica a metformina y aumentar el riesgo de acidosis láctica. Considere los beneficios y riesgos del uso concomitante.

Otros: Algunos fármacos tienden a producir hiperglucemia y pueden ocasionar pérdida del control glucémico. Estos fármacos incluyen las tiazidas y otros diuréticos, corticosteroides, fenotiacinas, hormonas tiroideas, estrógenos, anticonceptivos orales, fenitoína, ácido nicotínico, simpaticomiméticos, fármacos bloqueadores del canal del calcio e isoniacida. Cuando dichos fármacos se administran a un paciente que está recibiendo Janumet® XR, el paciente debe ser observado atentamente para mantener el control glucémico adecuado.

En voluntarios sanos, la farmacocinética de metformina y propranolol, y de metformina e ibuprofeno no se vieron afectadas cuando se coadministró en estudios de interacción de dosis única.

La metformina está ligada de manera insignificante a las proteínas plasmáticas y, por lo tanto, es menos probable que interactúe con fármacos altamente enlazados a las proteínas, tales como salicilatos, sulfonamidas, cloranfenicol y probenecid, en comparación con las sulfonilureas, las cuales están ampliamente enlazadas a las proteínas séricas

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Moléculas de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar información clínica que sustente el cambio en las contraindicaciones referentes a la tasa de filtración glomerular que proponen disminuir de 60 a 30 mL/min.

Adicionalmente, la Sala considera que en la información para prescribir y en el inserto debe especificar que esta asociación se indica cuando la terapia con metformina no permite alcanzar metas, sin hacer alusión al uso en monoterapia del componente de sitagliptina.

3.1.9.4 OKEY

Expediente : 19903578
Radicado : 2017110610
Fecha : 03/08/2017
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición: Cada tableta contiene 300mg de extracto seco de Hypericum Perforatum equivalente a Hipericina 0,9 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Coadyuvante en la depresión leve o moderada.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, evitar la exposición solar por reacciones de fotosensibilidad, embarazo y lactancia y menores de 16 años. Igual que sucede con otros antidepresivos la iniciación de la acción antidepresiva es de instauración lenta. Se debe prevenir la posible fotosensibilidad en medidas que protejan la piel de la luz solar y de los rayos uv. Las reacciones fototóxicas se deben tratar sintomáticamente. Contiene tartrazina que puede producir reacciones alérgicas tipo angioedema, asma, urticaria y shock anafiláctico. Si usted va a tomar este medicamento y está tomando otro o piensa hacerlo, debe consultar a su médico.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación en grupo etario.
- Modificación de indicación.
- Modificación de contraindicaciones.

Nueva dosificación:

1 tableta recubierta dos o tres veces al día, durante un período de 4 a 6 semanas

Nuevo grupo etario:

Mayores de 16 años.

Nueva indicación:

Okey es un coadyuvante en la depresión leve a moderada.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento o a sus excipientes. Embarazo; lactancia; menores de 16 años.

El comienzo de la acción antidepresiva es de instauración lenta. Debido a las posibles reacciones de hipersensibilidad a la luz, principalmente las personas de piel muy blanca, deben evitar la exposición a la luz del sol. Las reacciones fototóxicas se deben tratar sintomáticamente.

Se debe consultar al médico, antes de consumir el Hypericum, si usted está tomando anticoagulantes orales tipo warfarina, anticonceptivos orales.

antidepresivos, anticonvulsivantes, medicamentos para tratar el VIH o para evitar rechazos de trasplantes.

El Okey Debe suspenderse 5 días antes de cualquier cirugía.

Se han documentado casos de reacciones adversas psicóticas como manía y psicosis. La mayoría de las personas afectadas tenían antecedentes de éstas enfermedades, en un alto porcentaje de los casos, Hypericum se combinó con otros psicofármacos. Los síntomas se remiten después de suspender la medicación. Como precaución los extractos de Hypericum no deben ser tomados por personas con antecedentes de manía o psicosis. Contiene tartrazina que puede producir reacciones alérgicas tipo angioedema, asma, urticaria y shock anafiláctico. Si usted va a tomar éste medicamento y está tomando otro, o piensa hacerlo debe consultar a su médico.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe justificar el grupo etáreo propuesto. Adicionalmente, La Sala le recuerda al interesado que el producto de la referencia debe ser clasificado como agente fitoterapéutico, según lo conceptuado en el Acta No. 01 de 2017 Conjunta SEMPB-SEPFSD, numeral 3.2.

3.1.9.5 MEKINIST® 2 mg TABLETAS RECUBIERTAS MEKINIST® 0,5 mg TABLETAS RECUBIERTAS.

Expediente : 20097086 / 20104456
Radicado : 2017111407 / 2017111409
Fecha : 04/08/2017
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 2mg de Trametinib dimetilsulfóxido

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Trametinib en combinación con dabrafenib está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico con mutación braf V600.

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

Trametinib no ha demostrado actividad clínica en pacientes que han progresado a un tratamiento previo con un inhibidor braf, riesgo de hipertensión, lesión hepática, enfermedad pulmonar intersticial y rabdomiólisis. Riesgo de nuevos tumores cutáneos y no cutáneos cuando se asocia con dabrafenib.

Reducción de la fevi/disfunción del ventrículo izquierdo: se ha notificado que el trametinib disminuye la fevi. En ensayos clínicos, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición por primera vez de disfunción del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardíaca y disminución de la fevi en pacientes tratados con trametinib en monoterapia o en

Combinación con dabrafenib fue de entre 2 y 5 meses. El trametinib se debe emplear con precaución en pacientes con enfermedades que podrían afectar a la función del ventrículo izquierdo. La fevi se debe evaluar en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con el trametinib, con una recomendación de seguimiento periódico en las 8 semanas posteriores al inicio del tratamiento, según el criterio clínico. Se debe seguir evaluando la fevi durante el tratamiento con trametinib según esté clínicamente indicado.

Hemorragias: en pacientes tratados con trametinib en monoterapia y en combinación con dabrafenib se han producido complicaciones hemorrágicas graves. Tres de 209 pacientes (1%) que recibieron trametinib en combinación con dabrafenib en un ensayo de fase III sufrieron acontecimientos hemorrágicos intracraneales con desenlace mortal.

Deficiencia visual: en pacientes tratados con trametinib, se han observado trastornos visuales como coriorretinopatías o desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (depr) y oclusión de las venas retinianas (ovr). En los ensayos clínicos con el trametinib se han notificado síntomas como visión borrosa, disminución de la agudeza visual y otros fenómenos visuales. Trametinib no está recomendado en pacientes con antecedentes de ovr.

Se debe realizar una evaluación oftalmológica exhaustiva al inicio y durante el tratamiento con trametinib, si está clínicamente justificado. Si los pacientes refieren trastornos visuales en cualquier momento durante el tratamiento con trametinib, se debe realizar una evaluación oftalmológica adicional. En caso de detectarse una anomalía retiniana, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con trametinib y considerar la remisión a un retinólogo. Si se diagnostica depr, se debe seguir el esquema de modificación de la dosis (intolerable) que figura en la tabla 2. Se debe suspender permanentemente el tratamiento con trametinib en los pacientes que sufran ovr.

Exantema: en los estudios clínicos con trametinib, se han observado erupciones cutáneas en aproximadamente el 60% de los pacientes que lo recibían en

monoterapia y en el 30% de los que lo recibían en combinación con dabrafenib. La mayoría de estos casos fueron de grado 1 o 2 y no requirieron interrupciones del tratamiento ni reducciones de dosis.

Trombosis venosa profunda (TVP)/embolia pulmonar (ep): se pueden dar casos de tvp y ep cuando se administra trametinib en monoterapia o en combinación con dabrafenib. Si el paciente presenta síntomas de embolia pulmonar o trombosis venosa profunda, debe solicitar asistencia médica inmediatamente.

El trametinib en combinación con dabrafenib:

Ofiebre: se han notificado casos de fiebre en los ensayos clínicos con el trametinib. La incidencia e intensidad de la fiebre aumentan cuando el trametinib se emplea en combinación con el dabrafenib. En pacientes que recibieron tratamiento combinado con una dosis de 150 mg de dabrafenib dos veces al día y una dosis de 2 mg trametinib una vez al día y presentaron fiebre, aproximadamente la mitad de los casos de fiebre se dieron en el primer mes de tratamiento. Alrededor de una tercera parte de los pacientes que recibieron el tratamiento combinado y tuvieron fiebre presentaron 3 o más episodios. La fiebre puede cursar con escalofríos intensos, deshidratación e hipotensión, que en algunos casos puede provocar insuficiencia renal aguda. Se deben vigilar los niveles de creatinina sérica y otros indicadores de la función renal durante los episodios intensos de fiebre y tras ellos.

Ose han observado acontecimientos febriles graves de origen no infeccioso. En los ensayos clínicos, estos acontecimientos respondieron bien a la interrupción del tratamiento, a la reducción de la dosis o a ambos, así como al tratamiento sintomático.

Capacidad para realizar tareas que requieren sentido de la realidad y habilidades motoras o cognitivas

No se han llevado a cabo estudios para investigar el efecto del trametinib sobre la capacidad para conducir o manejar maquinaria. Teniendo en cuenta las propiedades farmacológicas del trametinib, no se prevé un efecto perjudicial sobre estas actividades. El estado clínico del paciente y el perfil de acontecimientos adversos del trametinib se deben

Tener en cuenta a la hora de evaluar la capacidad del paciente para realizar tareas que requieren sentido de la realidad y habilidades motoras o cognitivas.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia

- Modificación de posología y administración.
- Modificación de precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas.
- Inserto (NPI) versión Ref.: 2017-PSB/GLC-0868-s, fecha de Distribución 01 de Junio de 2017.
- Declaración Sucinta (NSS) versión Ref.: 2017-PSB/GLC-0868-s, fecha de Distribución 01 de Junio de 2017

Nueva posología y administración:

El tratamiento con Mekinist debe ser instaurado por un médico experimentado en el uso de tratamientos antineoplásicos.

Posología

Población destinataria general

Adultos

Para seleccionar los pacientes aptos para ser tratados con Mekinist en monoterapia o en combinación con dabrafenib es necesario confirmar la mutación BRAF V600 mediante una prueba autorizada o validada.

Cuando Mekinist se utilice en combinación con dabrafenib es necesario consultar toda la información relativa a la prescripción del dabrafenib.

La dosis recomendada de Mekinist, tanto en monoterapia como en combinación con dabrafenib es de 2 mg administrados por vía oral una vez al día con un vaso lleno de agua.

Mekinist se debe tomar con el estómago vacío, al menos una hora antes o dos horas después de una comida.

Cuando se administran Mekinist y dabrafenib en combinación, se debe tomar la dosis diaria de Mekinist a la misma hora todos los días, junto con la dosis matutina o vespertina de dabrafenib.

Si se olvida tomar a tiempo una dosis de trametinib, tome la dosis olvidada únicamente si faltan más de 12 horas para la siguiente dosis programada.

Ajustes de la dosis

Mekinist en monoterapia y en combinación con dabrafenib

La aparición de eventos adversos o reacciones adversas puede exigir una interrupción temporal del tratamiento, una reducción de la dosis o una suspensión definitiva del tratamiento.

Tabla 1 Reducciones recomendadas de la dosis de Mekinist

Nivel de dosis	Dosis de Mekinist
Dosis inicial	2 mg una vez al día
Primera reducción de la dosis	1,5 mg una vez al día
Segunda reducción de la dosis	1 mg una vez al día

No se recomienda realizar ajustes de la dosis de Mekinist que impliquen una dosis inferior a 1 mg una vez al día, ya sea en monoterapia o en combinación con Tafenlar.

Tabla 2: Esquema de modificación de la dosis de Mekinist

Grado (CTC-AE)*	Modificaciones de la dosis
Grado 1 o grado 2 (tolerable)	Continuar el tratamiento y vigilar a los pacientes según esté clínicamente indicado.
Grado 2 (intolerable) o grado 3	Interrumpir el tratamiento hasta que la toxicidad sea de grado 0 o 1 y reducir la dosis en un nivel cuando se reinicie el tratamiento.
Grado 4	Suspender permanentemente el tratamiento, o interrumpirlo temporalmente hasta que la toxicidad sea de grado 0 a 1 y reducir la dosis en un nivel cuando se reinicie el tratamiento.

* Grado de intensidad de los eventos adversos clínicos según la versión 4.0 de los Criterios terminológicos comunes para eventos adversos (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTC-AE] v4.0).

Cuando las reacciones adversas del paciente se mantengan eficazmente bajo control, se puede considerar volver a aumentar la dosis siguiendo los mismos pasos que para su reducción. La dosis de Mekinist no debe superar los 2 mg una vez al día.

Si se producen toxicidades relacionadas con el tratamiento cuando Mekinist se utiliza en combinación con dabrafenib, la reducción de la dosis, interrupción temporal del tratamiento o suspensión definitiva de este deben aplicarse de forma simultánea para ambos medicamentos, excepto en los casos que se indican a continuación.

Excepciones en las que solo es necesario modificar la dosis de Mekinist:

- Reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)
- Oclusión venosa retiniana (OVR) y desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (DEPR)
- Neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

Actuación en caso de reducción de la fevi o disfunción del ventrículo izquierdo:

El tratamiento con Mekinist se debe interrumpir en pacientes que han tenido de manera asintomática una reducción absoluta $> 10\%$ de la FEVI en comparación con el valor basal y que está por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN) del centro. Si se utiliza trametinib en combinación con dabrafenib, el tratamiento con este último puede continuar a la misma dosis. Si se recuperan los valores de la FEVI, se puede reiniciar el tratamiento con trametinib, pero la dosis se debe reducir en un nivel y hay que realizar una vigilancia estrecha de los pacientes. Si la disfunción del ventrículo izquierdo es de grado 3 o 4 o no se recuperan los valores basales de la FEVI al repetir la prueba, se debe suspender permanentemente la administración de Mekinist.

Actuación en caso de oclusión venosa retiniana (OVR) y desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (DEPR):

Si se diagnostica DEPR, se debe seguir el esquema de modificación de la dosis de Mekinist indicado anteriormente en la Tabla 2 para eventos adversos de grado 2 intolerables y grado 3 y, si se está utilizando Mekinist en combinación con dabrafenib, debe continuarse el tratamiento con este último a la misma dosis.

Actuación en caso de neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial (EPI):

Para eventos de neumonitis, se deben seguir las pautas de modificación de la dosis que figuran en la Tabla 2 solo para Mekinist; no es necesario modificar la dosis de dabrafenib cuando se administra en combinación con Mekinist.

Consulte las pautas de modificación de la dosis en la información relativa a la prescripción de dabrafenib.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Mekinist en pacientes pediátricos, por lo que no se recomienda su uso en ese grupo etario.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes mayores de 65 años.

Disfunción renal

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con disfunción renal leve o moderada. La disfunción renal leve o moderada no ha mostrado efectos.

significativos en la farmacocinética poblacional del trametinib. No se dispone de datos clínicos del uso de trametinib en pacientes con disfunción renal severa y, por lo tanto, no se puede determinar la posible necesidad de ajustar la dosis inicial. El trametinib se debe utilizar con precaución en pacientes con disfunción renal severa.

Disfunción hepática

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con disfunción hepática leve. En un análisis de farmacocinética poblacional, la depuración del trametinib oral, y por lo tanto la exposición, no difirió significativamente entre los pacientes con disfunción hepática leve y los pacientes con una función hepática normal. No existen datos clínicos en pacientes con disfunción hepática moderada o severa y, por lo tanto, no se puede determinar la posible necesidad de ajustar la dosis inicial. El trametinib se debe utilizar con precaución en pacientes con disfunción hepática moderada o severa.

Nuevas precauciones y advertencias:

Trametinib no ha demostrado actividad clínica en pacientes que han progresado a un tratamiento previo con un inhibidor BRAF, riesgo de hipertensión, lesión hepática, enfermedad pulmonar y rabdomiólisis. Riesgo de nuevos tumores cutáneos y no cutáneos cuando se asocia con dabrafenib

Cuando Mekinist se utilice en combinación con Tafinlar es necesario consultar toda la información relativa a la prescripción del dabrafenib.

Reducción de la FEVI/disfunción del ventrículo izquierdo

Se ha referido que Mekinist disminuye la FEVI. En ensayos clínicos, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición por primera vez de disfunción del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardíaca y disminución de la FEVI en pacientes tratados con Mekinist en monoterapia o en combinación con dabrafenib fue de 2 a 5 meses. Mekinist se debe emplear con precaución en pacientes con enfermedades que puedan afectar a la función del ventrículo izquierdo. La FEVI se debe evaluar en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Mekinist, con una recomendación de seguimiento periódico en las 8 semanas posteriores al inicio del tratamiento, según el criterio clínico. Se debe seguir evaluando la FEVI durante el tratamiento con trametinib según esté clínicamente indicado.

Hemorragia

En pacientes tratados con Mekinist en monoterapia y en combinación con dabrafenib se han producido complicaciones hemorrágicas, algunas de ellas graves. Entre los 559 pacientes con melanoma metastásico tratados con Mekinist en combinación con dabrafenib hubo 6 casos mortales de hemorragia intracranial.

(1%). En el estudio MEK115306 (COMBI-d) hubo 3 casos y en el MEK116513 (COMBI-v) hubo otros 3.

Deficiencia visual

En pacientes tratados con Mekinist, se han observado trastornos visuales como coriorretinopatías o desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (DEPR) y oclusión venosa retiniana (OVR). En los ensayos clínicos con Mekinist se han notificado síntomas como visión borrosa, disminución de la agudeza visual y otros fenómenos visuales. Mekinist no está recomendado en pacientes con antecedentes de OVR. Se debe realizar una evaluación oftalmológica exhaustiva al inicio y durante el tratamiento con Mekinist, si está clínicamente justificado. Si los pacientes refieren trastornos visuales en cualquier momento durante el tratamiento con Mekinist, se debe realizar una evaluación oftalmológica adicional. En caso de detectarse una anomalía retiniana, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Mekinist y considerar la remisión a un retinólogo. Si se diagnostica DEPR, se debe seguir el esquema de modificación de la dosis indicado en la Tabla 2 para la subcategoría «intolerable». En los pacientes que sufran OVR se debe suspender permanentemente el tratamiento con trametinib.

Exantema

En los estudios clínicos, se han observado erupciones cutáneas en aproximadamente el 60 % de los pacientes que recibían Mekinist en monoterapia y en un 20-30% de los que lo recibían en combinación con dabrafenib. La mayoría de estos casos fueron de grado 1 o 2 y no requirieron interrupciones del tratamiento ni reducciones de dosis.

Trombosis venosa profunda (TVP) / embolia pulmonar (EP)

Se pueden dar casos de TVP y EP cuando se administra Mekinist en monoterapia o en combinación con dabrafenib. Hay que indicarle al paciente que si presenta síntomas de embolia pulmonar o trombosis venosa profunda, solicite asistencia médica inmediatamente.

Fiebre

Se han notificado casos de fiebre en los ensayos clínicos con Mekinist. La incidencia y severidad de la fiebre aumentan cuando el trametinib se emplea en combinación con dabrafenib. En pacientes con melanoma que recibieron tratamiento combinado con una dosis de 2 mg de Mekinist una vez al día y una dosis de 150 mg de Tafinlar dos veces al día y presentaron fiebre, aproximadamente la mitad de los primeros episodios de fiebre se produjeron en el primer mes de tratamiento.

Alrededor de una tercera parte de los pacientes que recibieron el tratamiento combinado y tuvieron fiebre presentaron 3 o más episodios. La fiebre puede cursar con escalofríos severos, deshidratación e hipotensión, que en algunos casos puede provocar insuficiencia renal aguda.

Se deben vigilar los niveles de creatinina sérica y otros indicadores de la función renal durante los episodios severos de fiebre y tras ellos. Se han observado eventos febriles graves de origen no infeccioso. En los ensayos clínicos, estos eventos respondieron bien a la interrupción del tratamiento, a la reducción de la dosis o a ambos, así como al tratamiento sintomático.

En relación con el tratamiento de la fiebre, consúltese toda la información relativa a la prescripción de dabrafenib en el apartado posología y administración.

Colitis y perforación gastrointestinal

En pacientes tratados con Mekinist en monoterapia y en combinación con dabrafenib se han notificado colitis y perforación gastrointestinal, en algunos casos con desenlace mortal. El tratamiento con Mekinist en monoterapia o en combinación con dabrafenib debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de perforación gastrointestinal como antecedentes de diverticulitis, metástasis gastrointestinales y uso simultáneo de medicamentos que supongan un riesgo conocido de perforación gastrointestinal.

En caso de que el paciente presente síntomas de colitis o perforación gastrointestinal, deberá solicitar asistencia médica inmediatamente.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

Tratamiento combinado con trametinib y dabrafenib:

La seguridad del tratamiento con Mekinist en combinación con dabrafenib se evaluó en 2 estudios aleatorizados de fase III en pacientes con melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF V600, tratados con Mekinist 2 mg administrado por vía oral una vez al día y 150 mg de dabrafenib administrado por vía oral dos veces al día. Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) observadas durante el tratamiento combinado con Mekinist y dabrafenib fueron fiebre, fatiga, náuseas, cefalea, escalofríos, diarrea, exantema, artralgia, hipertensión, vómitos, edema periférico y tos.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos en pacientes con melanoma metastásico:

Los eventos adversos registrados en los estudios clínicos en pacientes con melanoma metastásico se enumeran con arreglo a las clases principales de órganos, aparatos o sistemas del MedDRA, en la Tabla 3 para Mekinist en combinación con Tafinlar. En cada clase, los eventos adversos se enumeran por

orden decreciente de frecuencia. Las categorías de frecuencias de los distintos efectos adversos se ajustan a la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$).

La Tabla 3 muestra los eventos adversos observados durante el uso de Mekinist en combinación con dabrafenib; se indican los datos correspondientes al estudio aleatorizado de fase III con doble enmascaramiento MEK115306 (N=209) y los datos de seguridad combinados correspondientes al estudio MEK115306 (N=209) y al estudio aleatorizado de fase III sin enmascaramiento MEK116513 (N=350).

Tabla 3: Melanoma: eventos adversos asociados al uso combinado de Mekinist y dabrafenib

Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) <i>n</i> =209	MEK115306 <u>(COMBI-d)</u> y MEK116513 <u>(COMBI-v)</u> <u>Datos de seguridad combinados</u> <i>n</i> =559
Infecciones e infestaciones		
Infección de las vías urinarias	Muy frecuente	Frecuente
Rinofaringitis	Muy frecuente	Muy frecuente
Celulitis	Frecuente	Frecuente
Foliculitis	Frecuente	Frecuente
Paroniquia	Frecuente	Frecuente

Exantema pustuloso	Frecuente	Frecuente
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)		
Carcinoma de células escamosas (CCE) cutáneo, que abarca: CCE de la piel, CCE in situ (enfermedad de Bowen) y queratoacantoma	Frecuente	Frecuente
Papiloma, incluido el papiloma cutáneo	Frecuente	Frecuente
Queratosis seborreica	Frecuente	Frecuente
Acrocordón (fibroma blando)	Frecuente	Infrecuente
Nuevo melanoma primario	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Neutropenia	Muy frecuente	Frecuente
Anemia	Frecuente	Frecuente
Trombocitopenia	Frecuente	Frecuente
Leucopenia	Frecuente	Frecuente
Trastornos del sistema inmunitario		
Hipersensibilidad	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Disminución del apetito	Muy frecuente	Muy frecuente
Deshidratación	Frecuente	Frecuente

Hiperglucemia	Frecuente	Frecuente
Hiponatremia	Frecuente	Frecuente
Hipofosfatemia	Frecuente	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	Muy frecuente	Muy frecuente
Mareo	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos oculares		
Visión borrosa	Frecuente	Frecuente
Deficiencia visual	Frecuente	Frecuente
Coriorretinopatía	Infrecuente	Infrecuente
Uveítis	Infrecuente	Infrecuente
Desprendimiento de retina	Infrecuente	Infrecuente
Edema periorbitario	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos cardíacos		
Disminución de la fracción de eyección	Frecuente	Frecuente
Disfunción del ventrículo izquierdo	No notificado	Infrecuente
Insuficiencia cardíaca	No notificado	Infrecuente
Bradicardia	Frecuente	Frecuente
Trastornos vasculares		
Hipertensión	Muy frecuente	Muy frecuente
Hemorragia ¹⁾	Muy	Muy

	frecuente	frecuente
Hipotensión	Frecuente	Frecuente
Linfoedema	Infrecuente	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	Muy frecuente	Muy frecuente
Disnea	Frecuente	Frecuente
Neumonitis	Infrecuente	Infrecuente
Enfermedad pulmonar intersticial	No notificado	Infrecuente
Trastornos gastrointestinales		
Dolor abdominal	Muy frecuente	Muy frecuente
Estreñimiento	Muy frecuente	Muy frecuente
Diarrea	Muy frecuente	Muy frecuente
Náuseas	Muy frecuente	Muy frecuente
Vómitos	Muy frecuente	Muy frecuente
Xerostomía	Frecuente	Frecuente
Estomatitis	Frecuente	Frecuente
Pancreatitis	Infrecuente	Infrecuente
Perforación gastrointestinal	No notificado	Infrecuente
Colitis	Infrecuente	Infrecuente

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Xerodermia	Muy frecuente	Muy frecuente
Prurito	Muy frecuente	Muy frecuente
Exantema	Muy frecuente	Muy frecuente
Dermatitis acneiforme	Muy frecuente	Frecuente
Eritema	Frecuente	Frecuente
Queratosis actínica	Frecuente	Frecuente
Sudores nocturnos	Frecuente	Frecuente
Hiperqueratosis	Frecuente	Frecuente
Alopecia	Frecuente	Frecuente
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Frecuente	Frecuente
Lesión cutánea	Frecuente	Frecuente
Hiperhidrosis	Frecuente	Frecuente
Fisuras de la piel	Frecuente	Frecuente
Paniculitis	Frecuente	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Artralgia	Muy frecuente	Muy frecuente
Mialgia	Muy frecuente	Muy frecuente
Dolor en una extremidad	Muy frecuente	Muy frecuente

Espasmos musculares	Frecuente	Frecuente
Incremento de la creatina fosfocinasa en sangre	Frecuente	Frecuente
Rabdomiólisis	No notificado	Infrecuente
Trastornos renales		
Insuficiencia renal	Infrecuente	Frecuente
Nefritis	Infrecuente	Infrecuente
Insuficiencia renal aguda	No notificado	Infrecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga	Muy frecuente	Muy frecuente
Edema periférico	Muy frecuente	Muy frecuente
Fiebre	Muy frecuente	Muy frecuente
Escalofríos	Muy frecuente	Muy frecuente
Astenia	Muy frecuente	Muy frecuente
Inflamación de mucosas	Frecuente	Frecuente
Síndrome pseudogripal	Frecuente	Frecuente
Edema facial	Frecuente	Frecuente
Exploraciones complementarias		
Alanina	Muy	Muy

aminotransferasa elevada	frecuente	frecuente
Aspartato aminotransferasa elevada	Muy frecuente	Muy frecuente
Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	Frecuente	Frecuente
γ -glutamilttransferasa elevada	Frecuente	Frecuente

1) La mayoría de los episodios hemorrágicos fueron leves. Se han notificado eventos graves, definidos como hemorragias sintomáticas en una zona u órgano críticos, así como hemorragias intracraneales mortales.

Interacciones

En monoterapia

Dado que el trametinib es metabolizado principalmente mediante desacetilación mediada por enzimas hidrolíticas (entre ellas las carboxilesterasas), es poco probable que su farmacocinética se vea afectada por otros fármacos a través de interacciones metabólicas. La exposición a dosis múltiples de trametinib no se vio afectada por la administración concomitante de un inductor del citocromo P450 3A4 (CYP3A4).

Según los datos in vitro e in vivo, es improbable que Mekinist afecte significativamente a la farmacocinética de otros medicamentos a través de interacciones con las enzimas del CYP o los transportadores. La administración de dosis múltiples de Mekinist 2 mg una vez al día no tuvo efectos clínicamente relevantes en la $C_{\text{máx}}$ ni en el AUC de dabrafenib (un sustrato del CYP2C8/CYP3A4) cuando se administró una dosis única de este último.

Tratamiento combinado con dosis fijas o variables

En combinación con dabrafenib

La administración concomitante de dosis múltiples de Mekinist 2 mg una vez al día y 150 mg de Tafinlar dos veces al día provocó un aumento del 16% en la $C_{\text{máx}}$ de dabrafenib y del 23% en su AUC. En un análisis de farmacocinética poblacional, se calculó un pequeño descenso de la biodisponibilidad del trametinib, correspondiente a una disminución del 12% del AUC, cuando Mekinist se administra en combinación con Tafinlar. Estos cambios en la $C_{\text{máx}}$ y el AUC del

dabrafenib y el trametinib se consideran clínicamente irrelevantes. Consulte toda la información relativa a la prescripción de Tafinlar para obtener directrices sobre las interacciones farmacológicas asociadas al dabrafenib en monoterapia.

Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear

Embarazo

Resumen de los riesgos

Mekinist puede provocar daños fetales si se administra a embarazadas. No existen estudios adecuados y bien controlados sobre el uso de Mekinist durante el embarazo. Los estudios de la función reproductora realizados en animales (ratas y conejos) demostraron que el trametinib induce toxicidad materna y en el desarrollo

En el caso de las ratas se observó un descenso del peso fetal y un aumento de la incidencia de pérdidas embrionarias posteriores a la implantación después de una exposición materna a concentraciones de trametinib correspondientes a 0,3 y 1,8 veces la exposición alcanzada en el ser humano cuando se administra la máxima dosis recomendada de 2 mg una vez al día.

En las conejas se observó un descenso del peso fetal y un aumento de la incidencia de alteraciones de la osificación y de pérdidas embrionarias posteriores a la implantación después de una exposición materna a concentraciones de trametinib correspondientes a 0,09 y 0,3 veces la exposición alcanzada en el ser humano cuando se administra la máxima dosis recomendada de 2 mg una vez al día. Debe advertirse a las pacientes embarazadas del riesgo para el feto.

Datos en animales

En estudios del desarrollo embriofetal, las ratas y conejas recibieron dosis orales de trametinib de hasta 0,125 mg/kg/día y 0,31 mg/kg/día respectivamente durante el periodo de la organogénesis. En ratas, con dosis de $\geq 0,031$ mg/kg/día y 0,125 mg/kg/día, la exposición sistémica materna (AUC) fue respectivamente de 110 ng*h/ml y 684 ng*h/ml, lo que corresponde aproximadamente a 0,3 y 1,8 veces la exposición alcanzada en el ser humano cuando se administra la máxima dosis recomendada de 2 mg una vez al día. Con dosis de $\geq 0,031$ mg/kg/día, la toxicidad para el desarrollo se manifestó como descenso del peso fetal.

Con dosis de 0,125 mg/kg/día se observó toxicidad materna e incremento de las pérdidas embrionarias posteriores a la implantación. En conejas, con dosis de $\geq 0,039$ mg/kg/día y 0,15 mg/kg/día, la exposición sistémica materna (AUC) fue respectivamente de 31,9 ng*h/ml y 127 ng*h/ml, lo que corresponde aproximadamente a 0,09 y 0,3 veces la exposición alcanzada en el ser humano.

cuando se administra la máxima dosis recomendada de 2 mg una vez al día. Con dosis de $\geq 0,039$ mg/kg/día, la toxicidad para el desarrollo se manifestó como descenso del peso fetal y aumento de la incidencia de alteraciones en la osificación. Con dosis de 0,15 mg/kg/día se produjo un aumento de las pérdidas embrionarias posteriores a la implantación con respecto a los animales de control, con casos de pérdida total de la camada.

Lactancia

Resumen de los riesgos

No existen datos sobre el efecto de Mekinist sobre el niño amamantado ni sobre el efecto de Mekinist en la producción de leche materna. Como numerosos fármacos pasan a la leche materna humana, y ante la posibilidad de reacciones adversas causadas por Mekinist en los lactantes amamantados, debe advertirse a las mujeres lactantes de los riesgos para el niño. Los beneficios de la lactancia materna para el desarrollo y la salud del niño deben sopesarse con la necesidad clínica de que la madre reciba Mekinist y con los posibles efectos adversos sobre el lactante causados por Mekinist o por la enfermedad subyacente de la madre.

Mujeres y varones con capacidad de procrear

Anticoncepción

Se debe advertir a las mujeres con capacidad de procrear de que en estudios en animales se ha demostrado que Mekinist es nocivo para el desarrollo del feto. Se recomienda que las mujeres con capacidad de procrear que sean sexualmente activas utilicen un método anticonceptivo eficaz (con una tasa de embarazos accidentales inferior al 1%) durante el tratamiento con Mekinist y durante los cuatro meses posteriores a la finalización de dicho tratamiento.

Se debe comunicar a las mujeres con capacidad de procrear tratadas con Mekinist en combinación con dabrafenib que este último medicamento puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales, por lo que deben utilizar un método anticonceptivo alternativo, por ejemplo, un método de barrera.

Esterilidad

No hay información relativa al efecto de Mekinist sobre la fertilidad en seres humanos. No se han llevado a cabo estudios de fertilidad en animales, pero se han observado efectos adversos en los órganos reproductores de las hembras. Mekinist puede afectar a la fertilidad de los seres humanos.

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

- **Modificación de posología y administración.**
- **Modificación de precauciones y advertencias.**
- **Modificación de reacciones adversas.**
- **Inserto (NPI) versión Ref.: 2017-PSB/GLC-0868-s, fecha de Distribución 01 de Junio de 2017.**
- **Declaración Sucinta (NSS) versión Ref.: 2017-PSB/GLC-0868-s, fecha de Distribución 01 de Junio de 2017**

Nueva posología y administración:

El tratamiento con Mekinist debe ser instaurado por un médico experimentado en el uso de tratamientos antineoplásicos.

Posología

Población destinataria general

Adultos

Para seleccionar los pacientes aptos para ser tratados con Mekinist en monoterapia o en combinación con dabrafenib es necesario confirmar la mutación BRAF V600 mediante una prueba autorizada o validada.

Cuando Mekinist se utilice en combinación con dabrafenib es necesario consultar toda la información relativa a la prescripción del dabrafenib.

La dosis recomendada de Mekinist, tanto en monoterapia como en combinación con dabrafenib es de 2 mg administrados por vía oral una vez al día con un vaso lleno de agua.

Mekinist se debe tomar con el estómago vacío, al menos una hora antes o dos horas después de una comida.

Cuando se administran Mekinist y dabrafenib en combinación, se debe tomar la dosis diaria de Mekinist a la misma hora todos los días, junto con la dosis matutina o vespertina de dabrafenib.

Si se olvida tomar a tiempo una dosis de trametinib, tome la dosis olvidada únicamente si faltan más de 12 horas para la siguiente dosis programada.

Ajustes de la dosis

Mekinist en monoterapia y en combinación con dabrafenib

La aparición de eventos adversos o reacciones adversas puede exigir una interrupción temporal del tratamiento, una reducción de la dosis o una suspensión definitiva del tratamiento.

Tabla 1 Reducciones recomendadas de la dosis de Mekinist

Nivel de dosis	Dosis de Mekinist
Dosis inicial	2 mg una vez al día

Primera reducción de la dosis	1,5 mg una vez al día
Segunda reducción de la dosis	1 mg una vez al día

No se recomienda realizar ajustes de la dosis de Mekinist que impliquen una dosis inferior a 1 mg una vez al día, ya sea en monoterapia o en combinación con Tafinlar.

Tabla 2: Esquema de modificación de la dosis de Mekinist

Grado (CTC-AE)*	Modificaciones de la dosis
Grado 1 o grado 2 (tolerable)	Continuar el tratamiento y vigilar a los pacientes según esté clínicamente indicado.
Grado 2 (intolerable) o grado 3	Interrumpir el tratamiento hasta que la toxicidad sea de grado 0 o 1 y reducir la dosis en un nivel cuando se reinicie el tratamiento.
Grado 4	Suspender permanentemente el tratamiento, o interrumpirlo temporalmente hasta que la toxicidad sea de grado 0 a 1 y reducir la dosis en un nivel cuando se reinicie el tratamiento.

* *Grado de intensidad de los eventos adversos clínicos según la versión 4.0 de los Criterios terminológicos comunes para eventos adversos (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTC-AE] v4.0).*

Cuando las reacciones adversas del paciente se mantengan eficazmente bajo control, se puede considerar volver a aumentar la dosis siguiendo los mismos pasos que para su reducción. La dosis de Mekinist no debe superar los 2 mg una vez al día.

Si se producen toxicidades relacionadas con el tratamiento cuando Mekinist se utiliza en combinación con dabrafenib, la reducción de la dosis, interrupción temporal del tratamiento o suspensión definitiva de este deben

aplicarse de forma simultánea para ambos medicamentos, excepto en los casos que se indican a continuación.

Excepciones en las que solo es necesario modificar la dosis de Mekinist:

- Reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)
- Oclusión venosa retiniana (OVR) y desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (DEPR)
- Neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

Actuación en caso de reducción de la fevi o disfunción del ventrículo izquierdo:

El tratamiento con Mekinist se debe interrumpir en pacientes que han tenido de manera asintomática una reducción absoluta > 10% de la FEVI en comparación con el valor basal y que está por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN) del centro. Si se utiliza trametinib en combinación con dabrafenib, el tratamiento con este último puede continuar a la misma dosis. Si se recuperan los valores de la FEVI, se puede reiniciar el tratamiento con trametinib, pero la dosis se debe reducir en un nivel y hay que realizar una vigilancia estrecha de los pacientes. Si la disfunción del ventrículo izquierdo es de grado 3 o 4 o no se recuperan los valores basales de la FEVI al repetir la prueba, se debe suspender permanentemente la administración de Mekinist.

Actuación en caso de oclusión venosa retiniana (OVR) y desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (DEPR):

Si se diagnostica DEPR, se debe seguir el esquema de modificación de la dosis de Mekinist indicado anteriormente en la Tabla 2 para eventos adversos de grado 2 intolerables y grado 3 y, si se está utilizando Mekinist en combinación con dabrafenib, debe continuarse el tratamiento con este último a la misma dosis.

Actuación en caso de neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial (EPI):

Para eventos de neumonitis, se deben seguir las pautas de modificación de la dosis que figuran en la Tabla 2 solo para Mekinist; no es necesario modificar la dosis de dabrafenib cuando se administra en combinación con Mekinist.

Consulte las pautas de modificación de la dosis en la información relativa a la prescripción de dabrafenib.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Mekinist en pacientes pediátricos, por lo que no se recomienda su uso en ese grupo etario.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes mayores de 65 años.

Disfunción renal

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con disfunción renal leve o moderada. La disfunción renal leve o moderada no ha mostrado efectos significativos en la farmacocinética poblacional del trametinib. No se dispone de datos clínicos del uso de trametinib en pacientes con disfunción renal severa y, por lo tanto, no se puede determinar la posible necesidad de ajustar la dosis inicial. El trametinib se debe utilizar con precaución en pacientes con disfunción renal severa.

Disfunción hepática

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con disfunción hepática leve. En un análisis de farmacocinética poblacional, la depuración del trametinib oral, y por lo tanto la exposición, no difirió significativamente entre los pacientes con disfunción hepática leve y los pacientes con una función hepática normal. No existen datos clínicos en pacientes con disfunción hepática moderada o severa y, por lo tanto, no se puede determinar la posible necesidad de ajustar la dosis inicial. El trametinib se debe utilizar con precaución en pacientes con disfunción hepática moderada o severa.

Nuevas precauciones y advertencias:

Trametinib no ha demostrado actividad clínica en pacientes que han progresado a un tratamiento previo con un inhibidor BRAF, riesgo de hipertensión, lesión hepática, enfermedad pulmonar y rabdomiólisis. Riesgo de nuevos tumores cutáneos y no cutáneos cuando se asocia con dabrafenib

Cuando Mekinist se utilice en combinación con Tafenlar es necesario consultar toda la información relativa a la prescripción del dabrafenib.

Reducción de la FEVI/disfunción del ventrículo izquierdo

Se ha referido que Mekinist disminuye la FEVI. En ensayos clínicos, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición por primera vez de disfunción del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardíaca y disminución de la FEVI en pacientes tratados con Mekinist en monoterapia o en combinación con dabrafenib fue de 2 a 5 meses. Mekinist se debe emplear con precaución en pacientes con enfermedades que puedan afectar a la función del ventrículo izquierdo. La FEVI se debe evaluar en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Mekinist, con una recomendación de seguimiento periódico en las 8 semanas posteriores al inicio del tratamiento, según el criterio clínico. Se debe seguir evaluando la FEVI durante el tratamiento con trametinib según esté clínicamente indicado.

Hemorragia

En pacientes tratados con Mekinist en monoterapia y en combinación con dabrafenib se han producido complicaciones hemorrágicas, algunas de ellas graves. Entre los 559 pacientes con melanoma metastásico tratados con Mekinist en combinación con dabrafenib hubo 6 casos mortales de hemorragia intracraneal (1%). En el estudio MEK115306 (COMBI-d) hubo 3 casos y en el MEK116513 (COMBI-v) hubo otros 3.

Deficiencia visual

En pacientes tratados con Mekinist, se han observado trastornos visuales como coriorretinopatías o desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (DEPR) y oclusión venosa retiniana (OVR). En los ensayos clínicos con Mekinist se han notificado síntomas como visión borrosa, disminución de la agudeza visual y otros fenómenos visuales. Mekinist no está recomendado en pacientes con antecedentes de OVR. Se debe realizar una evaluación oftalmológica exhaustiva al inicio y durante el tratamiento con Mekinist, si está clínicamente justificado. Si los pacientes refieren trastornos visuales en cualquier momento durante el tratamiento con Mekinist, se debe realizar una evaluación oftalmológica adicional. En caso de detectarse una anomalía retiniana, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Mekinist y considerar la remisión a un retinólogo. Si se diagnostica DEPR, se debe seguir el esquema de modificación de la dosis indicado en la Tabla 2 para la subcategoría «intolerable». En los pacientes que sufran OVR se debe suspender permanentemente el tratamiento con trametinib.

Exantema

En los estudios clínicos, se han observado erupciones cutáneas en aproximadamente el 60 % de los pacientes que recibían Mekinist en monoterapia y en un 20-30% de los que lo recibían en combinación con dabrafenib. La mayoría de estos casos fueron de grado 1 o 2 y no requirieron interrupciones del tratamiento ni reducciones de dosis.

Trombosis venosa profunda (TVP) / embolia pulmonar (EP)

Se pueden dar casos de TVP y EP cuando se administra Mekinist en monoterapia o en combinación con dabrafenib. Hay que indicarle al paciente que si presenta síntomas de embolia pulmonar o trombosis venosa profunda, solicite asistencia médica inmediatamente.

Fiebre

Se han notificado casos de fiebre en los ensayos clínicos con Mekinist. La incidencia y severidad de la fiebre aumentan cuando el trametinib se emplea en combinación con dabrafenib. En pacientes con melanoma que recibieron

tratamiento combinado con una dosis de 2 mg de Mekinist una vez al día y una dosis de 150 mg de Tafenlar dos veces al día y presentaron fiebre, aproximadamente la mitad de los primeros episodios de fiebre se produjeron en el primer mes de tratamiento.

Alrededor de una tercera parte de los pacientes que recibieron el tratamiento combinado y tuvieron fiebre presentaron 3 o más episodios. La fiebre puede cursar con escalofríos severos, deshidratación e hipotensión, que en algunos casos puede provocar insuficiencia renal aguda.

Se deben vigilar los niveles de creatinina sérica y otros indicadores de la función renal durante los episodios severos de fiebre y tras ellos. Se han observado eventos febriles graves de origen no infeccioso. En los ensayos clínicos, estos eventos respondieron bien a la interrupción del tratamiento, a la reducción de la dosis o a ambos, así como al tratamiento sintomático.

En relación con el tratamiento de la fiebre, consúltase toda la información relativa a la prescripción de dabrafenib en el apartado posología y administración.

Colitis y perforación gastrointestinal

En pacientes tratados con Mekinist en monoterapia y en combinación con dabrafenib se han notificado colitis y perforación gastrointestinal, en algunos casos con desenlace mortal. El tratamiento con Mekinist en monoterapia o en combinación con dabrafenib debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de perforación gastrointestinal como antecedentes de diverticulitis, metástasis gastrointestinales y uso simultáneo de medicamentos que supongan un riesgo conocido de perforación gastrointestinal.

En caso de que el paciente presente síntomas de colitis o perforación gastrointestinal, deberá solicitar asistencia médica inmediatamente.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

Tratamiento combinado con trametinib y dabrafenib:

La seguridad del tratamiento con Mekinist en combinación con dabrafenib se evaluó en 2 estudios aleatorizados de fase III en pacientes con melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF V600, tratados con Mekinist 2 mg administrado por vía oral una vez al día y 150 mg de dabrafenib administrado por vía oral dos veces al día. Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) observadas durante el tratamiento combinado con

Mekinist y dabrafenib fueron fiebre, fatiga, náuseas, cefalea, escalofríos, diarrea, exantema, artralgia, hipertensión, vómitos, edema periférico y tos.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos en pacientes con melanoma metastásico:

Los eventos adversos registrados en los estudios clínicos en pacientes con melanoma metastásico se enumeran con arreglo a las clases principales de órganos, aparatos o sistemas del MedDRA, en la Tabla 3 para Mekinist en combinación con Tafinlar. En cada clase, los eventos adversos se enumeran por orden decreciente de frecuencia. Las categorías de frecuencias de los distintos efectos adversos se ajustan a la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$).

La Tabla 3 muestra los eventos adversos observados durante el uso de Mekinist en combinación con dabrafenib; se indican los datos correspondientes al estudio aleatorizado de fase III con doble enmascaramiento MEK115306 (N=209) y los datos de seguridad combinados correspondientes al estudio MEK115306 (N=209) y al estudio aleatorizado de fase III sin enmascaramiento MEK116513 (N=350).

Tabla 3: Melanoma: eventos adversos asociados al uso combinado de Mekinist y dabrafenib

Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) <i>n</i> =209	MEK115306 (COMBI-d) y MEK116513 (COMBI-v) <u>Datos de seguridad combinados</u> <i>n</i> =559
Infecciones e infestaciones		
Infección de las vías	Muy	Frecuente

urinarias	frecuente	
Rinofaringitis	Muy frecuente	Muy frecuente
Celulitis	Frecuente	Frecuente
Foliculitis	Frecuente	Frecuente
Paroniquia	Frecuente	Frecuente
Exantema pustuloso	Frecuente	Frecuente
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)		
Carcinoma de células escamosas (CCE) cutáneo, que abarca: CCE de la piel, CCE in situ (enfermedad de Bowen) y queratoacantoma	Frecuente	Frecuente
Papiloma, incluido el papiloma cutáneo	Frecuente	Frecuente
Queratosis seborreica	Frecuente	Frecuente
Acrocordón (fibroma blando)	Frecuente	Infrecuente
Nuevo melanoma primario	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Neutropenia	Muy frecuente	Frecuente
Anemia	Frecuente	Frecuente
Trombocitopenia	Frecuente	Frecuente
Leucopenia	Frecuente	Frecuente
Trastornos del sistema inmunitario		

Hipersensibilidad	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Disminución del apetito	Muy frecuente	Muy frecuente
Deshidratación	Frecuente	Frecuente
Hiperglucemia	Frecuente	Frecuente
Hiponatremia	Frecuente	Frecuente
Hipofosfatemia	Frecuente	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	Muy frecuente	Muy frecuente
Mareo	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos oculares		
Visión borrosa	Frecuente	Frecuente
Deficiencia visual	Frecuente	Frecuente
Coriorretinopatía	Infrecuente	Infrecuente
Uveítis	Infrecuente	Infrecuente
Desprendimiento de retina	Infrecuente	Infrecuente
Edema periorbitario	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos cardíacos		
Disminución de la fracción de eyección	Frecuente	Frecuente
Disfunción del ventrículo izquierdo	No notificado	Infrecuente
Insuficiencia cardíaca	No notificado	Infrecuente

Bradicardia	Frecuente	Frecuente
Trastornos vasculares		
Hipertensión	Muy frecuente	Muy frecuente
Hemorragia¹⁾	Muy frecuente	Muy frecuente
Hipotensión	Frecuente	Frecuente
Linfoedema	Infrecuente	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	Muy frecuente	Muy frecuente
Disnea	Frecuente	Frecuente
Neumonitis	Infrecuente	Infrecuente
Enfermedad pulmonar intersticial	No notificado	Infrecuente
Trastornos gastrointestinales		
Dolor abdominal	Muy frecuente	Muy frecuente
Estreñimiento	Muy frecuente	Muy frecuente
Diarrea	Muy frecuente	Muy frecuente
Náuseas	Muy frecuente	Muy frecuente
Vómitos	Muy frecuente	Muy frecuente
Xerostomía	Frecuente	Frecuente
Estomatitis	Frecuente	Frecuente

Pancreatitis	Infrecuente	Infrecuente
Perforación gastrointestinal	No notificado	Infrecuente
Colitis	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Xerodermia	Muy frecuente	Muy frecuente
Prurito	Muy frecuente	Muy frecuente
Exantema	Muy frecuente	Muy frecuente
Dermatitis acneiforme	Muy frecuente	Frecuente
Eritema	Frecuente	Frecuente
Queratosis actínica	Frecuente	Frecuente
Sudores nocturnos	Frecuente	Frecuente
Hiperqueratosis	Frecuente	Frecuente
Alopecia	Frecuente	Frecuente
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Frecuente	Frecuente
Lesión cutánea	Frecuente	Frecuente
Hiperhidrosis	Frecuente	Frecuente
Fisuras de la piel	Frecuente	Frecuente
Paniculitis	Frecuente	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Artralgia	Muy	Muy

	frecuente	frecuente
Mialgia	Muy frecuente	Muy frecuente
Dolor en una extremidad	Muy frecuente	Muy frecuente
Espasmos musculares	Frecuente	Frecuente
Incremento de la creatina fosfocinasa en sangre	Frecuente	Frecuente
Rabdomiólisis	No notificado	Infrecuente
Trastornos renales		
Insuficiencia renal	Infrecuente	Frecuente
Nefritis	Infrecuente	Infrecuente
Insuficiencia renal aguda	No notificado	Infrecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga	Muy frecuente	Muy frecuente
Edema periférico	Muy frecuente	Muy frecuente
Fiebre	Muy frecuente	Muy frecuente
Escalofríos	Muy frecuente	Muy frecuente
Astenia	Muy frecuente	Muy frecuente
Inflamación de mucosas	Frecuente	Frecuente

Síndrome pseudogripal	Frecuente	Frecuente
Edema facial	Frecuente	Frecuente
Exploraciones complementarias		
Alanina aminotransferasa elevada	Muy frecuente	Muy frecuente
Aspartato aminotransferasa elevada	Muy frecuente	Muy frecuente
Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	Frecuente	Frecuente
γ -glutamilttransferasa elevada	Frecuente	Frecuente

1) La mayoría de los episodios hemorrágicos fueron leves. Se han notificado eventos graves, definidos como hemorragias sintomáticas en una zona u órgano críticos, así como hemorragias intracraneales mortales.

Interacciones

En monoterapia

Dado que el trametinib es metabolizado principalmente mediante desacetilación mediada por enzimas hidrolíticas (entre ellas las carboxilesterasas), es poco probable que su farmacocinética se vea afectada por otros fármacos a través de interacciones metabólicas. La exposición a dosis múltiples de trametinib no se vio afectada por la administración concomitante de un inductor del citocromo P450 3A4 (CYP3A4).

Según los datos in vitro e in vivo, es improbable que Mekinist afecte significativamente a la farmacocinética de otros medicamentos a través de interacciones con las enzimas del CYP o los transportadores. La administración de dosis múltiples de Mekinist 2 mg una vez al día no tuvo efectos clínicamente relevantes en la $C_{m\acute{a}x}$ ni en el AUC de dabrafenib (un sustrato del CYP2C8/CYP3A4) cuando se administró una dosis única de este último.

Tratamiento combinado con dosis fijas o variables

En combinación con dabrafenib

La administración concomitante de dosis múltiples de Mekinist 2 mg una vez al día y 150 mg de Tafenlar dos veces al día provocó un aumento del 16% en la $C_{máx}$ de dabrafenib y del 23% en su AUC. En un análisis de farmacocinética poblacional, se calculó un pequeño descenso de la biodisponibilidad del trametinib, correspondiente a una disminución del 12% del AUC, cuando Mekinist se administra en combinación con Tafenlar. Estos cambios en la $C_{máx}$ y el AUC del dabrafenib y el trametinib se consideran clínicamente irrelevantes. Consulte toda la información relativa a la prescripción de Tafenlar para obtener directrices sobre las interacciones farmacológicas asociadas al dabrafenib en monoterapia.

Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear

Embarazo

Resumen de los riesgos

Mekinist puede provocar daños fetales si se administra a embarazadas. No existen estudios adecuados y bien controlados sobre el uso de Mekinist durante el embarazo. Los estudios de la función reproductora realizados en animales (ratas y conejos) demostraron que el trametinib induce toxicidad materna y en el desarrollo

En el caso de las ratas se observó un descenso del peso fetal y un aumento de la incidencia de pérdidas embrionarias posteriores a la implantación después de una exposición materna a concentraciones de trametinib correspondientes a 0,3 y 1,8 veces la exposición alcanzada en el ser humano cuando se administra la máxima dosis recomendada de 2 mg una vez al día.

En las conejas se observó un descenso del peso fetal y un aumento de la incidencia de alteraciones de la osificación y de pérdidas embrionarias posteriores a la implantación después de una exposición materna a concentraciones de trametinib correspondientes a 0,09 y 0,3 veces la exposición alcanzada en el ser humano cuando se administra la máxima dosis recomendada de 2 mg una vez al día. Debe advertirse a las pacientes embarazadas del riesgo para el feto.

Datos en animales

En estudios del desarrollo embriofetal, las ratas y conejas recibieron dosis orales de trametinib de hasta 0,125 mg/kg/día y 0,31 mg/kg/día respectivamente durante el periodo de la organogénesis. En ratas, con dosis de $\geq 0,031$ mg/kg/día y 0,125 mg/kg/día, la exposición sistémica materna

(AUC) fue respectivamente de 110 ng*h/ml y 684 ng*h/ml, lo que corresponde aproximadamente a 0,3 y 1,8 veces la exposición alcanzada en el ser humano cuando se administra la máxima dosis recomendada de 2 mg una vez al día. Con dosis de $\geq 0,031$ mg/kg/día, la toxicidad para el desarrollo se manifestó como descenso del peso fetal.

Con dosis de 0,125 mg/kg/día se observó toxicidad materna e incremento de las pérdidas embrionarias posteriores a la implantación. En conejas, con dosis de $\geq 0,039$ mg/kg/día y 0,15 mg/kg/día, la exposición sistémica materna (AUC) fue respectivamente de 31,9 ng*h/ml y 127 ng*h/ml, lo que corresponde aproximadamente a 0,09 y 0,3 veces la exposición alcanzada en el ser humano cuando se administra la máxima dosis recomendada de 2 mg una vez al día. Con dosis de $\geq 0,039$ mg/kg/día, la toxicidad para el desarrollo se manifestó como descenso del peso fetal y aumento de la incidencia de alteraciones en la osificación. Con dosis de 0,15 mg/kg/día se produjo un aumento de las pérdidas embrionarias posteriores a la implantación con respecto a los animales de control, con casos de pérdida total de la camada.

Lactancia

Resumen de los riesgos

No existen datos sobre el efecto de Mekinist sobre el niño amamantado ni sobre el efecto de Mekinist en la producción de leche materna. Como numerosos fármacos pasan a la leche materna humana, y ante la posibilidad de reacciones adversas causadas por Mekinist en los lactantes amamantados, debe advertirse a las mujeres lactantes de los riesgos para el niño. Los beneficios de la lactancia materna para el desarrollo y la salud del niño deben sopesarse con la necesidad clínica de que la madre reciba Mekinist y con los posibles efectos adversos sobre el lactante causados por Mekinist o por la enfermedad subyacente de la madre.

Mujeres y varones con capacidad de procrear

Anticoncepción

Se debe advertir a las mujeres con capacidad de procrear de que en estudios en animales se ha demostrado que Mekinist es nocivo para el desarrollo del feto. Se recomienda que las mujeres con capacidad de procrear que sean sexualmente activas utilicen un método anticonceptivo eficaz (con una tasa de embarazos accidentales inferior al 1%) durante el tratamiento con Mekinist y durante los cuatro meses posteriores a la finalización de dicho tratamiento.

Se debe comunicar a las mujeres con capacidad de procrear tratadas con Mekinist en combinación con dabrafenib que este último medicamento

puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales, por lo que deben utilizar un método anticonceptivo alternativo, por ejemplo, un método de barrera.

Esterilidad

No hay información relativa al efecto de Mekinist sobre la fertilidad en seres humanos. No se han llevado a cabo estudios de fertilidad en animales, pero se han observado efectos adversos en los órganos reproductores de las hembras. Mekinist puede afectar a la fertilidad de los seres humanos.

3.1.9.6 SOVALDI®

Expediente : 20092040
Radicado : 2017102001
Fecha : 19/07/2017
Interesado : Gador S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 400mg de Sofosbuvir

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Sovaldi® es un inhibidor análogo nucleotídico de la polimerasa ns5b del virus de la hepatitis C (HCV) indicado para el tratamiento de la infección por hepatitis c crónica (HCC) como componente de un régimen de tratamiento antiviral combinado. - se ha establecido la eficacia de sovaldi® en sujetos infectados por los genotipos 1, 2, 3 o 4 del HCV, incluso aquellos con carcinoma hepatocelular que reúne los criterios de milán (en espera de trasplante de hígado) y aquellos coinfectados por el HCV/HIV-1 deben considerarse los siguientes aspectos al iniciar el tratamiento con Sovaldi®: - no se recomienda la monoterapia con Sovaldi® para el tratamiento de la HCC. - el régimen y la duración del tratamiento dependen tanto del genotipo viral como de la población de pacientes la respuesta al tratamiento varía en función de los factores basales del huésped y del virus.

Contraindicaciones:

- Cuando se administre sovaldi® en combinación con ribavirina o con peginterferón alfa/ribavirina, las contraindicaciones correspondientes a dichos agentes también se aplican a las politerapias. Consulte la ficha técnica del peginterferón alfa y de la ribavirina para obtener una lista de sus contraindicaciones.

- el tratamiento combinado de sovaldi® con ribavirina o con peginterferón alfa/ribavirina está contraindicado en mujeres que estén embarazadas o que

puedan quedar embarazadas, además de hombres cuyas parejas de sexo femenino estén embarazadas, debido a los riesgos de defectos congénitos y muerte fetal asociados con la ribavirina.

Precauciones y advertencias: 1. Bradicardia sintomática grave al coadministrarse con amiodarona y otro antiviral de acción directa contra el HCV. Durante la experiencia de su comercialización, se han informado casos de bradicardia sintomática y casos que han requerido el implante de un marcapasos al coadministrar amiodarona con sovaldi® en combinación con un fármaco experimental (inhibidor de ns5a) o simeprevir. Se informó un paro cardíaco de desenlace fatal en un paciente que recibió un tratamiento que incluía sofosbuvir (harvoni [ledipasvir/sofosbuvir]). Por lo general, la bradicardia se ha presentado dentro de unas pocas horas a días después de haber iniciado el tratamiento contra el hcv, pero se han observado casos hasta 2 semanas después de su inicio. Los pacientes que además usan betabloqueadores o aquellos que padecen comorbilidades cardíacas subyacentes y/o enfermedad hepática avanzada pueden tener mayor riesgo de presentar bradicardia sintomática al coadministrar amiodarona. Por lo general, la bradicardia cedió después de suspender el tratamiento contra el HCV. Se desconoce cuál es el mecanismo para este efecto. No se recomienda coadministrar amiodarona con sovaldi® en combinación con otro antiviral de acción directa (AAD). En el caso de pacientes que toman amiodarona y que no tienen ninguna otra alternativa terapéutica viable, y a quienes se les coadministrará sovaldi® y otro antiviral de acción directa:

- se debe asesorar a los pacientes respecto del riesgo de presentar bradicardia sintomática grave. - se recomienda internar al paciente para realizar un monitoreo cardíaco durante las primeras 48 horas posteriores a la coadministración. Después, se recomienda el control diario de la frecuencia cardíaca de manera ambulatoria o realizado por el propio paciente, durante al menos las primeras 2 semanas de tratamiento. Los pacientes tratados con sovaldi® en combinación con otro antiviral de acción directa y que necesitan iniciar tratamiento con amiodarona debido a que no tienen ninguna otra opción terapéutica viable deben someterse al monitoreo cardíaco descrito anteriormente. Dado que la amiodarona posee una vida media prolongada, los pacientes que suspendan su uso inmediatamente antes de comenzar el tratamiento con sovaldi® en combinación con un antiviral de acción directa también deben someterse al monitoreo cardíaco descrito anteriormente. Los pacientes que desarrollan signos o síntomas de bradicardia deben procurar obtener evaluación médica de inmediato. Los síntomas pueden incluir un cuasidesmayo o desmayo, mareos o aturdimiento, malestar, debilidad, cansancio excesivo, falta de aliento, dolor torácico, confusión o alteraciones de la memoria. 2. Embarazo: uso con ribavirina o con peginterferón alfa/ribavirina. La ribavirina puede causar defectos congénitos y/o la muerte del feto expuesto, y los estudios en animales han demostrado que los interferones tienen efectos

abortivos. Se debe tener extremo cuidado de evitar un embarazo en las pacientes mujeres y en las parejas de sexo femenino de los pacientes varones. No debe iniciarse el tratamiento con ribavirina a menos que se haya obtenido un informe con resultado negativo en una prueba de embarazo inmediatamente antes de iniciar el tratamiento. Cuando se administre sovaldi® en combinación con ribavirina o con peginterferón alfa/ribavirina, las mujeres con capacidad de concebir y sus parejas de sexo masculino deben utilizar dos métodos anticonceptivos eficaces mientras estén en tratamiento y durante al menos 6 meses después de que el tratamiento haya concluido. Deben efectuarse pruebas de embarazo mensuales de rutina durante este tiempo. 3. Uso con inductores potentes de la gp-p. Los fármacos que son inductores potentes de la gp-p en el intestino (p. Ej., rifampicina, hierba de san juan) pueden disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas de sofosbuvir y reducir el efecto terapéutico de sovaldi®. No deben utilizarse rifampicina ni hierba de san juan junto con sovaldi®.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos 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.
- Modificación de reacciones adversas.
- Modificación de interacciones.
- Inserto versión CO-JUN17-US-APR17
- Información para prescribir versión CO-JUN17-US-APR17

Nueva dosificación:

Pruebas antes de iniciar el tratamiento

Todos los pacientes deben someterse a análisis de medición del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) y del anticuerpo central de la hepatitis B (anti-HBc) para detectar indicios de infección previa o en curso por el VHB antes de iniciar el tratamiento contra el VHC con Sovaldi.

Posología recomendada

La posología recomendada de Sovaldi consiste en un comprimido de 400 mg, administrado por vía oral, una vez por día con o sin alimentos.

Sovaldi se administra en combinación con ribavirina o en combinación con interferón pegilado y ribavirina para el tratamiento del VHC. En la Tabla 1, se indican el régimen terapéutico recomendado y la duración para el tratamiento combinado con Sovaldi.

Para los pacientes coinfectados por el VHC/VIH 1, siga las recomendaciones posológicas dispuestas en la Tabla 1. Consulte la sección Interacciones medicamentosas (7) para ver las recomendaciones posológicas en caso de uso concomitante de antivirales contra el VIH 1.

Tabla 1 Régimen terapéutico recomendado y duración para pacientes con genotipo 1, 2, 3 o 4 del VHC.

	Población de pacientes	Régimen terapéutico y duración
Genotipo 1 o 4	Sin tratamiento previo sin cirrosis o con cirrosis compensada (clase A de Child Pugh)	SOVALDI + peginterferón alfa^a + ribavirina^b 12 semanas
Genotipo 2	Sin tratamiento previo y con tratamiento previo^c sin cirrosis o con cirrosis compensada (clase A de Child Pugh)	SOVALDI + ribavirina^b 12 semanas
Genotipo 3	Sin tratamiento previo y con tratamiento previo^c sin cirrosis o con cirrosis compensada (clase A de Child Pugh)	SOVALDI + ribavirina^b 24 semanas

- Consulte la información para prescribir del peginterferón alfa para conocer las recomendaciones posológicas para los pacientes con el VHC de genotipo 1 o 4.
- La posología para la ribavirina se determina en función del peso (<75 kg = 1000 mg y ≥75 kg = 1200 mg). La dosis diaria de ribavirina se administra por vía oral con alimentos en dos dosis divididas. Los pacientes con disfunción renal (CrCl ≤50 mL/min) requieren una reducción posológica de la ribavirina; consulte la información para prescribir de la ribavirina.
- Pacientes con tratamiento previo que han fracasado con un régimen basado en interferón con o sin ribavirina.

Pacientes con el VHC de genotipo 1 que no son elegibles para recibir un régimen basado en interferón

El tratamiento con Sovaldi en combinación con ribavirina durante 24 semanas puede considerarse una opción terapéutica para los pacientes infectados por el genotipo 1 que no son elegibles para recibir un régimen basado en interferón. La decisión con respecto al tratamiento debe orientarse a partir de una evaluación de los posibles beneficios y riesgos para el paciente en particular.

Pacientes con carcinoma hepatocelular en espera de trasplante de hígado

Sovaldi se administra en combinación con ribavirina durante un máximo de 48 semanas o hasta el momento del trasplante de hígado, lo que suceda en primera instancia, para prevenir una reinfección por el VHC posterior al trasplante.

Modificaciones posológicas

No se recomienda reducir la dosis de Sovaldi.

Si un paciente presenta una reacción adversa grave posiblemente relacionada con el peginterferón alfa y/o la ribavirina, se debe reducir o suspender la dosis de peginterferón alfa y/o ribavirina, si corresponde, hasta que la reacción adversa se resuelva o disminuya su intensidad. Consulte la información para prescribir del peginterferón alfa y de la ribavirina para obtener información adicional sobre cómo reducir y/o suspender la dosis de peginterferón alfa y/o ribavirina.

Suspensión de la administración de dosis

Si se suspende de modo permanente el uso de los otros agentes administrados en combinación con Sovaldi, también debe suspenderse el uso de Sovaldi.

Disfunción renal grave y enfermedad renal terminal

No se puede recomendar una posología específica para los pacientes con disfunción renal grave (Tasa de Filtración Glomerular estimada [TFGe] inferior a 30 mL/min/1,73 m²) o con enfermedad renal terminal (ERT) debido a las altas exposiciones (hasta 20 veces mayor) del metabolito predominante del sofosbuvir.

Nuevas contraindicaciones:

Cuando se administre Sovaldi en combinación con ribavirina o con peginterferón alfa/ribavirina, las contraindicaciones correspondientes a dichos agentes también se aplican a los tratamientos combinados. Consulte la información para prescribir del peginterferón alfa y de la ribavirina para obtener una lista de sus contraindicaciones.

Nuevas precauciones y advertencias:

Riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B en pacientes coinfectados con VHC y VHB

Se han notificado casos de reactivación del virus de la hepatitis (VHB) en pacientes coinfectados por el VHC/VHB que recibían o habían completado un tratamiento con antivirales de acción directa contra el VHC, y que no estaban recibiendo un tratamiento antiviral contra el VHB. Algunos casos han resultado en hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y muerte. Se han notificado casos en pacientes que son HBsAg-positivos y también en pacientes con indicios serológicos de resolución de la infección por el VHB (es decir, HBsAg negativos y anti-HBc positivos). También se han notificado casos de reactivación del VHB en pacientes que recibían determinados fármacos inmunodepresores o quimioterápicos; el riesgo de reactivación del VHB asociado a un tratamiento con antivirales de acción directa contra el VHC puede incrementarse en estos pacientes.

La reactivación del VHB se caracteriza por un incremento abrupto en la replicación de VHB, que se manifiesta como un rápido aumento en el nivel sérico del ADN del VHB. En los pacientes cuya infección por el VHB se encuentra resuelta, puede producirse una reaparición del HBsAg. La reactivación de la replicación del VHB

puede manifestarse junto con hepatitis, es decir, aumentos en los niveles de aminotransferasas y, en los casos más graves, pueden producirse aumentos en los niveles de bilirrubina, insuficiencia hepática y la muerte.

Todos los pacientes deben someterse a análisis de medición de HBsAg y anti-HBc para detectar indicios de infección previa o en curso por el VHB antes de iniciar el tratamiento anti-VHC con Sovaldi. En los pacientes con indicios serológicos de infección por el VHB, se deben monitorear los signos clínicos y de laboratorio para detectar cualquier exacerbación de la hepatitis o la reactivación del VHB durante el tratamiento anti-VHC con Sovaldi y durante el seguimiento posterior al tratamiento. Los pacientes deben iniciar un tratamiento adecuado para controlar la infección por VHB según sea clínicamente indicado.

Bradicardia sintomática grave al coadministrarse con amiodarona

Durante la experiencia durante su comercialización, se han informado casos de bradicardia sintomática y casos que han requerido el implante de un marcapasos al coadministrar amiodarona con un tratamiento que contenga sofosbuvir. Se informó un paro cardíaco de desenlace fatal en un paciente que tomaba amiodarona y a quien fue coadministrado un tratamiento que contenía sofosbuvir (ledipasvir/sofosbuvir). Por lo general, la bradicardia se ha presentado dentro de unas pocas horas a días después de haber iniciado el tratamiento contra el VHC, pero se han observado casos hasta 2 semanas después de su inicio. Los pacientes que además usan betabloqueadores o aquellos que padecen comorbilidades cardíacas subyacentes y/o enfermedad hepática avanzada pueden tener mayor riesgo de presentar bradicardia sintomática al coadministrar amiodarona. Por lo general, la bradicardia cedió después de suspender el tratamiento contra el VHC. Se desconoce cuál es el mecanismo para este efecto. No se recomienda coadministrar amiodarona con Sovaldi. En el caso de pacientes que toman amiodarona y que no tienen ninguna otra alternativa terapéutica viable, y a quienes se les coadministrará Sovaldi:

- Se debe asesorar a los pacientes respecto del riesgo de presentar bradicardia sintomática grave.
- Se recomienda internar al paciente para realizar un monitoreo cardíaco durante las primeras 48 horas posteriores a la coadministración. Después, se recomienda el control diario de la frecuencia cardíaca de manera ambulatoria o realizado por el propio paciente, durante al menos las primeras 2 semanas de tratamiento.

Los pacientes tratados con Sovaldi que necesitan iniciar tratamiento con amiodarona debido a que no tienen ninguna otra opción terapéutica viable deben someterse al monitoreo cardíaco descrito anteriormente.

Dado que la amiodarona posee una vida media prolongada, los pacientes que suspendan su uso inmediatamente antes de comenzar el tratamiento con Sovaldi también deben someterse al monitoreo cardíaco descrito anteriormente.

Los pacientes que desarrollan signos o síntomas de bradicardia deben procurar obtener evaluación médica de inmediato. Los síntomas pueden incluir un cuasidesmayo o desmayo, mareos o aturdimiento, malestar, debilidad, cansancio excesivo, falta de aliento, dolor torácico, confusión o alteraciones de la memoria.

Riesgo de reducción del efecto terapéutico debido al uso con inductores de la gp P
Los fármacos que son inductores de la gp P en el intestino (p. ej., rifampicina, hierba de san Juan) pueden disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas de sofosbuvir y reducir el efecto terapéutico de Sovaldi. No se recomienda usar rifampicina ni hierba de san Juan junto con Sovaldi.

Riesgos asociados con el tratamiento combinado

Dado que Sovaldi se utiliza en combinación con otros antivirales para el tratamiento de la infección por el VHC, consulte la información para prescribir respectiva para informarse sobre el uso de estos fármacos en combinación con Sovaldi. Las advertencias y precauciones relacionadas con estos fármacos también se aplican a su uso en el tratamiento combinado con Sovaldi.

Nuevas reacciones adversas:

Las reacciones adversas graves descritas a continuación también se mencionan en otras secciones del prospecto:

- Bradicardia sintomática grave al coadministrarse con amiodarona.

Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones sumamente variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas obtenidas en los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Cuando se administre Sovaldi con ribavirina o peginterferón alfa/ribavirina, consulte la información para prescribir respectiva para ver una descripción de las reacciones adversas asociadas con su uso.

La evaluación de la seguridad de Sovaldi se basó en los datos combinados obtenidos de ensayos clínicos de fase 3 (tanto controlados como no controlados) en los que se incluyeron:

- 650 sujetos que recibieron tratamiento combinado con Sovaldi + ribavirina (RBV) durante 12 semanas;
- 98 sujetos que recibieron tratamiento combinado con Sovaldi + ribavirina durante 16 semanas;
- 250 sujetos que recibieron tratamiento combinado con Sovaldi + ribavirina durante 24 semanas;
- 327 sujetos que recibieron tratamiento combinado con Sovaldi + peginterferón (Peg IFN) alfa + ribavirina durante 12 semanas;

243 sujetos que recibieron peginterferón alfa + ribavirina durante 24 semanas; y

- 71 sujetos que recibieron placebo (PBO) durante 12 semanas.

La proporción de sujetos que suspendieron de modo permanente el tratamiento debido a eventos adversos fue del 4 % para los sujetos que recibieron placebo, 1 % para los sujetos que recibieron Sovaldi + ribavirina durante 12 semanas, menos del 1 % para los sujetos que recibieron Sovaldi + ribavirina durante 24 semanas, 11 % para los sujetos que recibieron peginterferón alfa + ribavirina durante 24 semanas y 2 % para los sujetos que recibieron Sovaldi + peginterferón alfa + ribavirina durante 12 semanas.

En la Tabla 2, se indican los eventos adversos observados en al menos el 15 % de los sujetos en los ensayos clínicos de fase 3 descritos anteriormente. Se muestra una tabulación paralela para simplificar la presentación; los ensayos no deben compararse de manera directa debido a las diferencias en los diseños de los ensayos.

Los eventos adversos más frecuentes (al menos el 20 %) para el tratamiento combinado con SOVALDI + ribavirina fueron fatiga y dolor de cabeza. Los eventos adversos más frecuentes (al menos el 20 %) para el tratamiento combinado con Sovaldi + peginterferón alfa + ribavirina fueron fatiga, dolor de cabeza, náuseas, insomnio y anemia.

Tabla 2 Eventos adversos (todos los grados, independientemente de la causalidad) informados en ≥ 15 % de los sujetos infectados por el VHC en cualquier grupo de tratamiento.

	Regímenes sin interferón			Regímenes con interferón	
	PBO 12 semanas	SOVALDI + RBVA ^a 12 semanas	SOVALDI + RBV ^a 24 semanas	Peg-IFN alfa + RBV ^b 24 semanas	SOVALDI + Peg-IFN alfa + RBV ^a 12 semanas
	N=71	N=650	N=250	N=243	N=327
Fatiga	24 %	38 %	30 %	55 %	59 %
Dolor de cabeza	20 %	24 %	30 %	44 %	36 %
Náuseas	18 %	22 %	13 %	29 %	34 %
Insomnio	4 %	15 %	16 %	29 %	25 %

Prurito	8 %	11 %	27 %	17 %	17 %
Anemia	0 %	10 %	6 %	12 %	21 %
Astenia	3 %	6 %	21 %	3 %	5 %
Erupción cutánea	8 %	8 %	9 %	18 %	18 %
Disminución del apetito	10 %	6 %	6 %	18 %	18 %
Escalofríos	1 %	2 %	2 %	18 %	17 %
Enfermedad pseudogripal	3 %	3 %	6 %	18 %	16 %
Pirexia	0 %	4 %	4 %	14 %	18 %
Diarrea	6 %	9 %	12 %	17 %	12 %
Neutropenia	0 %	<1 %	<1 %	12 %	17 %
Mialgia	0 %	6 %	9 %	16 %	14 %
Irritabilidad	1 %	10 %	10 %	16 %	13 %

- Los sujetos recibieron ribavirina en función del peso (1000 mg por día si pesaban <75 kg o 1200 mg por día si pesaban ≥75 kg).
- Los sujetos recibieron 800 mg de ribavirina por día independientemente del peso.

A excepción de la anemia y la neutropenia, la mayoría de los eventos presentados en la Tabla 2 se produjeron con una intensidad de grado 1 en los regímenes que incluían Sovaldi.

Reacciones adversas menos frecuentes informadas en ensayos clínicos (menos del 1 %): Las siguientes reacciones adversas se produjeron en menos del 1 % de los sujetos que recibieron Sovaldi bajo un régimen combinado en cualquiera de los ensayos. Estos eventos se han incluido debido a su gravedad o a una evaluación de posible relación causal.

Efectos hematológicos: pancitopenia (particularmente en sujetos que recibieron interferón pegilado concomitante).

Trastornos psiquiátricos: depresión grave (particularmente en sujetos con antecedentes de enfermedad psiquiátrica preexistente), incluso ideación suicida y suicidio.

Anomalías de laboratorio:

En la Tabla 3, se describen los cambios en los parámetros hematológicos seleccionados. Se muestra una tabulación paralela para simplificar la presentación; los ensayos no deben compararse de manera directa debido a las diferencias en los diseños de los ensayos.

Tabla 3 Porcentaje de sujetos con informes de parámetros hematológicos seleccionados.

Parámetros hematológicos	Regímenes sin interferón			Regímenes con interferón	
	PBO	SOVALDI + RBV ^a	SOVALDI + RBV ^a	Peg-IFN alfa + RBV ^b	SOVALDI + Peg-IFN alfa + RBV ^a
	12 semanas	12 semanas	24 semanas	24 semanas	12 semanas
	N=71	N=647	N=250	N=242	N=327
Hemoglobina (g/dL)					
<10	0	8 %	6 %	14 %	23 %
<8,5	0	1 %	<1 %	2 %	2 %
Neutrófilos ($\times 10^9/L$)					
$\geq 0,5$ - $< 0,75$	1 %	<1 %	0	12 %	15 %
<0,5	0	<1 %	0	2 %	5 %
Plaquetas ($\times 10^9/L$)					
≥ 25 - < 50	3 %	<1 %	1 %	7 %	<1 %
<25	0	0	0	0	0

a. Los sujetos recibieron ribavirina en función del peso (1000 mg por día si pesaban <75 kg o 1200 mg por día si pesaban ≥ 75 kg).

b. Los sujetos recibieron 800 mg de ribavirina por día independientemente del peso.

Elevaciones de bilirrubina

No se observó una elevación de la bilirrubina total superior a 2,5xLSN en ninguno de los sujetos del grupo tratado con Sovaldi + peginterferón alfa + ribavirina por 12 semanas, y se observaron elevaciones en el 1 %, 3 % y 3 % DE los sujetos de los grupos tratados con peginterferón alfa + ribavirina por 24 semanas, SOVALDI + ribavirina por 12 semanas y Sovaldi + ribavirina por 24 semanas, respectivamente. Los niveles de bilirrubina alcanzaron el valor máximo durante la primera y la segunda semana de tratamiento; posteriormente, disminuyeron y volvieron a los niveles basales en la semana 4 posterior al tratamiento. Estas elevaciones de bilirrubina no estuvieron asociadas con elevaciones de transaminasas.

Elevaciones de creatina cinasa

La creatina cinasa se evaluó en los ensayos Fission y Neutrino. Se observó una elevación asintomática de la creatina cinasa en casos aislados, que alcanzó un valor mayor o igual que 10xLSN en menos del 1 %, 1 % y 2 % de los sujetos de los grupos tratados con peginterferón alfa + ribavirina por 24 semanas, Sovaldi + peginterferón alfa + ribavirina por 12 semanas y Sovaldi + ribavirina por 12 semanas, respectivamente.

Elevaciones de lipasas

Se observó una elevación asintomática de lipasas en casos aislados, que alcanzó un valor superior o igual a 3xLSN en menos del 1 %, 2 %, 2 % y 2 % de los sujetos de los grupos tratados con Sovaldi + peginterferón alfa + ribavirina por 12 semanas, Sovaldi + ribavirina por 12 semanas, Sovaldi + ribavirina por 24 semanas y peginterferón alfa + ribavirina por 24 semanas, respectivamente.

Pacientes coinfectados por el VHC/VIH 1

Se evaluó el uso de Sovaldi en combinación con ribavirina en 223 sujetos coinfectados por el VHC/VIH 1. El perfil de seguridad en los sujetos coinfectados por el VHC/VIH 1 fue similar al perfil observado en los sujetos mono infectados por el VHC. Se observó un nivel elevado de bilirrubina total (grado 3 o 4) en 30/32 (94 %) sujetos que recibieron atazanavir como parte del régimen antirretroviral. Ninguno de los sujetos presentó aumentos concomitantes de las transaminasas. Entre los sujetos que no recibieron atazanavir, se observó un nivel elevado de bilirrubina total de grado 3 o 4 en 2 (1,5 %) sujetos, lo cual es similar a la tasa observada en los sujetos mono infectados por el VHC que recibieron Sovaldi + ribavirina en los ensayos de fase 3.

6.2 Experiencia durante la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de Sovaldi después de su aprobación. Las reacciones que se presentan durante la comercialización son informadas de manera voluntaria por una población de tamaño indeterminado; por lo tanto, no siempre es posible estimar su frecuencia de manera confiable o establecer una relación de causalidad con la exposición al fármaco.

Trastornos cardíacos

Se ha informado la aparición de bradicardia sintomática grave en pacientes que toman amiodarona e inician tratamiento con un régimen que contenga sofosbuvir.

Nuevas interacciones:

Interacciones medicamentosas posiblemente significativas

El sofosbuvir es un sustrato del transportador farmacológico gp P y de la proteína de resistencia del cáncer de mama (breast cancer resistance protein, BCRP), mientras que el metabolito predominante en circulación GS 331007 no lo es. Los fármacos que son inductores de la gp P en el intestino (p. ej., rifampicina o hierba de San Juan) pueden disminuir la concentración plasmática de sofosbuvir, lo que reduciría el efecto terapéutico de Sovaldi y, por lo tanto, no se recomienda su uso concomitante con Sovaldi.

En la Tabla 4, se resume la información sobre las posibles interacciones medicamentosas con Sovaldi. La tabla no es una lista exclusiva.

Tabla 4 Interacciones medicamentosas posiblemente significativas: Puede recomendarse la modificación de la posología o del régimen en función de los estudios de interacciones medicamentosas o la interacción prevista

Clase de fármaco concomitante: nombre del fármaco	Efecto en la concentración ^b	Comentario clínico
Antiarrítmicos: amiodarona	Se desconoce el efecto sobre las concentraciones de amiodarona y sofosbuvir	La coadministración de amiodarona con un tratamiento que contenga sofosbuvir puede causar bradicardia sintomática grave. El mecanismo de este efecto es desconocido. No se recomienda coadministrar amiodarona con SOVALDI. Si la coadministración es necesaria, se recomienda realizar un monitoreo cardíaco [ver Advertencias y precauciones (5.2), Reacciones adversas (6.2)].
Anticonvulsivos: carbamazepina fenitoína fenobarbital oxcarbazepina	⚠ sofosbuvir ⚠ GS-331007	Se prevé que la coadministración de SOVALDI con carbamazepina, fenitoína, fenobarbital u oxcarbazepina disminuya la concentración de sofosbuvir, lo que reduciría el efecto terapéutico de SOVALDI. No se recomienda la coadministración.
Antimicobacterianos: rifabutina rifampicina rifapentina	⚠ sofosbuvir ⚠ GS-331007	Se prevé que la coadministración de SOVALDI con rifabutina o rifapentina disminuya la concentración de sofosbuvir, lo que reduciría el efecto terapéutico de SOVALDI. No se recomienda la coadministración.

		No se recomienda la coadministración de SOVALDI con rifampicina, un inductor de la gp-P intestinal [ver Advertencias y precauciones (5.3)].
Suplementos herbarios: Hierba de san Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	 sofosbuvir  GS-331007	No se recomienda la coadministración de SOVALDI con hierba de San Juan, un inductor de la gp-P intestinal [ver Advertencias y precauciones (5.3)].
Inhibidores de la proteasa del VIH: tipranavir/ritonavir	 sofosbuvir  GS-331007	Se prevé que la coadministración de SOVALDI con tipranavir/ritonavir disminuya la concentración de sofosbuvir, lo que reduciría el efecto terapéutico de SOVALDI. No se recomienda la coadministración.

a. Esta tabla no es una lista exclusiva.

b. ↓ = disminución.

Fármacos sin interacciones medicamentosas clínicamente significativas con Sovaldi

Además de los fármacos incluidos en la Tabla 4, se evaluaron las interacciones entre Sovaldi y los siguientes fármacos en ensayos clínicos, y no se requiere ajustar la dosis de ninguno de los fármacos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe mantener los resultados de estudios en pacientes con serotipo 3 en los apartados que los contenía, dado que el argumento de que hubo fracaso con el tratamiento no justifica este retiro, por tanto debe allegar todos los soportes con estos resultados.

3.1.9.7 **JANUMET® 50MG/500MG TABLETAS RECUBIERTAS** **JANUMET®** **JANUMET® 50MG/1000MG TABLETAS RECUBIERTAS**

Expediente : 19980567 / 19992192 / 19980665
 Radicado : 2017107942 / 2017107944 / 2017107946
 Fecha : 31/07/2017
 Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 50mg de Sitagliptina + 500mg de Metformina
Cada tableta recubierta contiene 50mg de Sitagliptina + 850mg de Metformina
Cada tableta recubierta contiene 50mg de Sitagliptina + 1000mg de Metformina

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones:

- Complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glicémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, que no están controlados adecuadamente y siguen en tratamiento con metformina o sitagliptina sola, o en pacientes que ya están siendo tratados con una combinación de sitagliptina y metformina.

- Janumet® está indicado como parte de una terapia de triple combinación con una sulfonilurea (ej. Terapia de triple combinación) como un complemento de la dieta y el ejercicio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 inadecuadamente controlados con cualquiera de las dos o de los tres agentes siguientes: metformina, sitagliptina o una sulfonilurea.

- Janumet® está indicado como parte de una terapia de triple combinación con agonistas ppary (p.ej. Tiazolidiendionas) como complemento a la dieta y el ejercicio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 inadecuadamente controlados con dos de los tres agentes: metformina, sitagliptina o un agonista ppary.

- Janumet® está indicado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glicémico en combinación con insulina.

Contraindicaciones:

Janumet® (fosfato de sitagliptina/clorhidrato de metformina) está contraindicado en pacientes con:

1. Diabetes tipo 1.
2. Enfermedad renal o disfunción renal, por ejemplo, según sugieren los niveles de creatinina sérica ≥ 1.5 mg/dl [hombres], ≥ 1.4 mg/dl [mujeres], o depuración de creatinina anormal, que también pueden originarse como consecuencia de condiciones tales como colapso (shock) cardiovascular, infarto de miocardio agudo y septicemia.
3. Hipersensibilidad conocida al fosfato de sitagliptina, clorhidrato de metformina o a cualquier otro componente de janumet®.
4. Acidosis metabólica aguda o crónica, incluso la cetoacidosis diabética, con coma o sin éste.
5. Insuficiencia cardíaca congestiva que requiere un agente farmacológico.

Janumet® debe discontinuarse temporalmente en pacientes que están siendo sometidos a estudios radiológicos que implican la administración intravascular de materiales de contraste iodados, puesto que el uso de dichos productos puede ocasionar una alteración aguda de la función renal

Nuevas advertencias y precauciones:

Janumet® no debe administrarse en pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de cetoacidosis diabética.

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

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación.
- Modificación de grupo etario.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de interacciones.
- Inserto versión 05-2017^a
- Información para prescribir versión 05-2017a

Nueva dosificación:

Dosis y administración

General

La dosificación de la terapia antihiper glucémica con Janumet® se debe individualizar sobre la base del régimen actual del paciente, eficacia y tolerabilidad mientras no exceda la dosis diaria máxima recomendada de 100 mg de sitagliptina.

En general, Janumet® se debe administrar dos veces al día con las comidas, con un aumento gradual de la dosis, para reducir los efectos colaterales gastrointestinales (GI) debido a la metformina.

Recomendaciones para la Dosificación

La dosis inicial de Janumet® se debe basar en el régimen actual del paciente. Janumet® se debe administrar dos veces al día con las comidas. Janumet® tabletas recubiertas están disponibles en las siguientes concentraciones:

50 mg de sitagliptina/500 mg de clorhidrato de metformina

50 mg de sitagliptina/850 mg de clorhidrato de metformina

50 mg de sitagliptina/1000 mg de clorhidrato de metformina

Pacientes controlados inadecuadamente que siguen monoterapia con metformina:

En el caso de los pacientes controlados inadecuadamente que reciben terapia sólo con metformina, la dosis de inicio diaria total recomendada de Janumet® es 100 mg de sitagliptina y la dosis de metformina previamente prescrita.

Pacientes controlados inadecuadamente que siguen monoterapia con sitagliptina:

En el caso de pacientes controlados inadecuadamente que reciben terapia solo con sitagliptina, la dosis de inicio recomendada de Janumet® es de 100 mg de sitagliptina y 1000 mg de clorhidrato de metformina. La dosis de metformina se puede ajustar hasta alcanzar el control de la glicemia. Debe considerarse el aumento gradual de la dosis para reducir los efectos adversos gastrointestinales (GI) asociados a la metformina. Los pacientes que siguen monoterapia con sitagliptina en dosis ajustada debido a daño renal no se deben cambiar a Janumet®.

Pacientes que se cambian de sitagliptina coadministrada con metformina:

En el caso de pacientes que se cambian de sitagliptina coadministrada con metformina, se puede iniciar la dosis con Janumet® en la dosis de sitagliptina y metformina que ya se está tomando.

Pacientes inadecuadamente controlados con terapia de combinación dual con dos de los siguientes tres agentes antihiper glucémicos: sitagliptina, metformina, o una sulfonilúrea:

La dosis usual de inicio de Janumet® debe proveer sitagliptina dosificada como 100mg diarios totales. Para determinar la dosis de partida del componente metformina, tanto el control del nivel glucémico del paciente como la dosis actual (si existe) de metformina deben ser considerados. Se deben considerar aumentos de dosificación gradual para reducir los efectos adversos gastrointestinales (GI) asociados con metformina. Los pacientes en tratamiento o iniciados con una sulfonilúrea pueden requerir dosis de sulfonilúrea más bajas para reducir el riesgo de hipoglucemia inducida por sulfonilúrea.

Pacientes inadecuadamente controlados con terapia de combinación dual con dos de los siguientes tres agentes antihiper glucémicos: sitagliptina, metformina, o un agonista PPARg (p.ej. tiazolidinedionas):

La dosis usual de inicio de Janumet® debe proveer sitagliptina dosificada como 100mg dosis diaria total. Para la determinación de la dosis de inicio de metformina, el control del nivel glucémico del paciente y la dosis actual (si existe) de metformina debería ser considerada. Se debe considerar el aumentogradual en la dosis para reducir los efectos adversos gastrointestinales (GI) asociados con metformina.

Pacientes inadecuadamente controlados con terapia de combinación dual con dos de los siguientes tres agentes antihyperglucémicos: sitagliptina, metformina, o insulina:

La dosis usual de inicio de Janumet® debe proveer sitagliptina dosificada como 100mg dosis diaria total. Para la determinación de la dosis de partida de metformina, el control del nivel glucémico del paciente y la dosis actual (si existe) de metformina debería ser considerada. Se debe considerar el aumentogradual en la dosis para reducir los efectos adversos gastrointestinales (GI) asociados con metformina. Los pacientes actualmente en terapia con Insulina o iniciando terapia con Insulina pueden requerir dosis más bajas de Insulina para reducir el riesgo de hipoglicemia.

No se han realizado estudios que analicen de manera específica la seguridad y eficacia de Janumet® en pacientes tratados previamente con otros agentes hipoglicemiantes orales y que se han cambiado a Janumet®. Cualquier modificación en la terapia de la diabetes tipo 2 debe realizarse con cuidado y monitorearse adecuadamente, puesto que pueden ocurrir variaciones en el control glucémico.

Recomendaciones para el uso en daño renal:

Evaluar la función renal antes de iniciar Janumet® y periódicamente después.

Janumet® está contraindicado en pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) <30mL/min/1,73m².

Janumet® no se recomienda en pacientes con una TFGe ≥ 30mL/min/1,73m² y <45mL/min/1,73m² porque estos pacientes requieren una dosis más baja de sitagliptina que la que está disponible en el producto Janumet® de combinación fija.

Descontinuación para procedimientos de imagen con contraste yodado:

Descontinuar Janumet® en el momento o antes de un procedimiento de contraste yodado en pacientes con una TFGe ≥30 a <60mL/min/1,73m²; en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática, alcoholismo o falla cardíaca; o en pacientes a los que se administrará contraste yodado intra-arterial. Reevaluar la TFGe 48 horas después del procedimiento de escaneo; reinicie Janumet® si la función renal es aceptable.

Nuevo grupo etario:
Uso en pacientes de edad avanzada
Janumet®

Debido a que la sitagliptina y metformina se excretan principalmente por el riñón y debido a que el envejecimiento puede estar asociado con la reducción de la función renal, Janumet® debe usarse con precaución a medida que aumenta la edad. Se debe tener cuidado en la selección de la dosis, y se debe basar en el monitoreo cuidadoso y regular de la función renal.

Fosfato de sitagliptina

En estudios clínicos, la seguridad y efectividad de la sitagliptina en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años,) fueron semejantes a las observadas en pacientes más jóvenes (< 65 años).

Clorhidrato de metformina

Los estudios clínicos controlados de metformina no incluyeron un número suficiente de pacientes de edad avanzada para determinar si responden de modo diferente a los pacientes más jóvenes, aunque otra experiencia clínica reportada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes.

Nuevas contraindicaciones:

Janumet® (fosfato de sitagliptina/clorhidrato de metformina) está contraindicado en pacientes con:

1. Diabetes tipo 1.
2. Daño renal severo (TFGe < 30 mL/min/1.73m²).
3. Hipersensibilidad conocida al fosfato de sitagliptina, clorhidrato de metformina o a cualquier otro componente de Janumet®.
4. Acidosis metabólica aguda o crónica, incluso la cetoacidosis diabética, con coma o sin éste.
5. Falla cardíaca congestiva que requiere un agente farmacológico.

Janumet® debe discontinuarse temporalmente en pacientes que están siendo sometidos a estudios radiológicos que implican la administración intravascular de materiales de contraste iodados, puesto que el uso de dichos productos puede ocasionar una alteración aguda de la función renal.

Nuevas precauciones y advertencias:

Janumet® no debe administrarse en pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de cetoacidosis diabética.

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

Monitoreo de la función renal: Se sabe que la metformina y la sitagliptina se excretan sustancialmente por el riñón. El riesgo de acumulación de metformina y acidosis láctica aumenta con el grado de daño de la función renal. Janumet® está contraindicado en daño renal severo, pacientes con una TFGe <30mL/min/1,73m².

Antes del inicio de la terapia con Janumet® y al menos una vez al año, se debe evaluar la función renal. En pacientes en los que se anticipa el desarrollo de disfunción renal se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia, y se debe discontinuar la administración de Janumet® si hay evidencia de daño renal.

Hipoglucemia en combinación con Sulfonilúrea o con Insulina: Como típicamente ocurre con otros agentes antihiper glucemiantes, se ha observado hipoglicemia cuando la sitagliptina y metformina son utilizadas en combinación con insulina o una sulfonilúrea. Sin embargo, para reducir el riesgo de hipoglicemia inducido por la sulfonilúrea o insulina, una dosis más baja de sulfonilúrea o insulina puede ser considerada.

Fosfato de sitagliptina

Hipoglicemia en combinación con una sulfonilúrea o con Insulina: En ensayos clínicos de sitagliptina como monoterapia y sitagliptina como parte de la terapia combinada con agentes no conocidos que causen hipoglicemia (p. ej. metformina o un agonista PPAR γ (tiazolidinediona), las tasas de hipoglicemia reportadas con sitagliptina fueron similares a las tasas en pacientes que estaban tomando placebo. Como típicamente ocurre con otros agentes antihiper glucemiantes, se ha observado hipoglicemia cuando la sitagliptina fue utilizada en combinación con insulina o una sulfonilúrea. Sin embargo, para reducir el riesgo de hipoglicemia inducida por la sulfonilúrea o insulina, una dosis más baja de sulfonilúrea o insulina puede ser considerada.

Reacciones de Hipersensibilidad: Existen reportes post mercadeo de reacciones de hipersensibilidad serias en pacientes tratados con sitagliptina, uno de los

componentes de Janumet®. Estas reacciones incluyen anafilaxis, angioedema y condiciones de piel exfoliativas incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson. Debido a que las reacciones son reportadas voluntariamente en una población de un tamaño incierto, es generalmente imposible estimar certeramente su frecuencia o establecer una relación de causalidad con la exposición al medicamento. El inicio de estas reacciones ocurrieron dentro de los 3 primeros meses después del inicio del tratamiento con sitagliptina, y algunos reportes ocurrieron después de la primera dosis. Si una reacción de hipersensibilidad es sospechosa, descontinúe Janumet®, evalúe otras causas potenciales para el evento, y establezca un tratamiento alternativo para la diabetes.

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

Clorhidrato de Metformina

Acidosis láctica: La acidosis láctica es una complicación metabólica rara pero seria, la cual puede ocurrir debido a la acumulación de metformina durante el tratamiento con Janumet® (fosfato de sitagliptina/clorhidrato de metformina); cuando ocurre, es fatal en aproximadamente el 50% de los casos. La acidosis láctica también puede ocurrir en asociación con varias condiciones fisiopatológicas, tales como diabetes mellitus, y siempre que haya hipoperfusión e hipoxemia tisulares significativas. La acidosis láctica se caracteriza por niveles elevados de lactato en sangre (>5 mmol/L), disminución del pH sanguíneo, trastornos electrolíticos con un aumento del intervalo aniónico, y un aumento de la proporción de lactato/piruvato. Cuando la metformina está involucrada como causa de la acidosis láctica, se encuentran generalmente niveles de metformina en plasma >5 µg/mL.

La incidencia reportada de acidosis láctica en pacientes que reciben clorhidrato de metformina es muy baja (aproximadamente 0.03 casos/1000 pacientes-año, con aproximadamente 0.015 casos fatales/1000 pacientes-año). En la exposición a metformina de más de 20,000 paciente-año en ensayos clínicos, no hubo reportes de acidosis láctica. Los casos que se han reportado han ocurrido principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal significativa, que incluyó nefropatía intrínseca e hipoperfusión renal, a menudo en un contexto de múltiples problemas médico/quirúrgicos concomitantes y múltiples medicamentos concomitantes. Los pacientes con falla cardíaca congestiva que requieren tratamiento farmacológico.

en particular aquellos con falla cardíaca congestiva inestable o aguda que se encuentran en riesgo de hipoperfusión e hipoxemia, presentan un mayor riesgo de acidosis láctica. El riesgo de acidosis láctica aumenta con el grado de disfunción renal y la edad del paciente. Por lo tanto, el riesgo de acidosis láctica puede disminuir de manera significativa mediante el monitoreo regular de la función renal en pacientes que están tomando metformina y por medio del uso de una dosis efectiva mínima de metformina. En particular, el tratamiento de los adultos mayores debe estar acompañado de un atento monitoreo de la función renal. Además, debe suspenderse la administración de metformina de inmediato en presencia de cualquier condición asociada con hipoxemia, deshidratación, o sepsis. Debido a que la disfunción hepática puede limitar de modo significativo la capacidad de depuración del lactato, la metformina debe evitarse generalmente en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de hepatopatía. Se debe advertir a los pacientes sobre la ingesta excesiva de alcohol, ya sea aguda o crónica, mientras se toma metformina, puesto que el alcohol potencia los efectos del clorhidrato de metformina en el metabolismo del lactato. Además, debe discontinuarse la metformina de manera temporal antes de cualquier estudio de radio contraste intravascular y para cualquier procedimiento quirúrgico.

El inicio de la acidosis láctica a menudo es sutil, y está acompañado por síntomas no específicos, tales como malestar general, mialgias, dificultad respiratoria, somnolencia creciente y malestar abdominal no específico. Puede haber hipotermia, hipotensión y bradiarritmias resistentes asociadas con acidosis más marcada. El paciente y su médico deben estar conscientes de la posible importancia de dichos síntomas, y el paciente debe recibir instrucciones de notificar al médico de inmediato si éstos ocurren. Se debe retirar la metformina hasta que la situación se esclarezca. Los niveles de electrolitos séricos, cetonas, glucosa en la sangre, y si se indicara, pH de la sangre, lactato, e incluso los niveles de metformina en la sangre pueden ser útiles. Una vez que un paciente es estabilizado a cualquier nivel de dosis de metformina, es poco probable que los síntomas gastrointestinales, que son comunes durante el inicio de la terapia, estén relacionados con el fármaco. La ocurrencia posterior de síntomas gastrointestinales podría deberse a acidosis láctica o a otra enfermedad seria.

Los niveles de lactato en el plasma venoso en ayunas mayores del límite superior normal pero menores de 5 mmol/L en pacientes que están tomando metformina no indican necesariamente acidosis láctica inminente, y se puede explicar por otros mecanismos, tales como diabetes mal controlada u obesidad, actividad física vigorosa, o problemas técnicos en el manejo de las muestras.

Se debe sospechar acidosis láctica en cualquier paciente diabético con acidosis metabólica que no presenta evidencia de deoacidosis (cetonuria y cetonemia)

La acidosis láctica es una emergencia médica que se debe tratar en un entorno hospitalario. En un paciente con acidosis láctica que está tomando metformina debe discontinuarse el fármaco de inmediato, y se debe tomar inmediatamente medidas generales de apoyo. Debido a que el clorhidrato de metformina es dializable (con una depuración de hasta 170 mL/min en buenas condiciones hemodinámicas), se recomienda la hemodiálisis inmediata para corregir la acidosis y retirar la metformina acumulada. Dicho manejo a menudo produce la rápida reversión de los síntomas y la recuperación.

Hipoglucemia: La hipoglucemia no ocurre en pacientes que reciben metformina sola bajo circunstancias usuales de uso, pero podría ocurrir cuando la ingesta calórica es deficiente, cuando el ejercicio extenuante no es compensado por un suplemento calórico, o durante el uso concomitante con otros agentes reductores de la glucosa (tales como sulfonilureas e insulina) o etanol. Los pacientes de edad avanzada, debilitados o desnutridos y aquellos con insuficiencia suprarrenal o hipofisaria o con intoxicación alcohólica son particularmente susceptibles a los efectos hipoglucémicos. La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en los pacientes de edad avanzada, y en las personas que están tomando fármacos bloqueadores β -adrenérgicos.

Uso de medicamentos concomitantes que pueden afectar la función renal o la disposición de la metformina: El (los) medicamento(s) concomitante(s) que puede(n) afectar la función renal, provocar un cambio hemodinámico significativo o interferir con la disposición de la metformina, tales como los fármacos catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal deben ser utilizados con precaución.

Estudios radiológicos que involucran el uso de materiales de contraste yodados intravasculares (por ejemplo, urografa intravenosa, colangiografía intravenosa, angiografía y tomografía computarizada con materiales de contraste intravascular): Los estudios de contraste intravascular con materiales yodados pueden generar la alteración aguda de la función renal, y han estado asociados con acidosis láctica en pacientes que han estado recibiendo metformina. Por lo tanto, en pacientes con una Tasa de Filtración Glomerular (TFGe) ≥ 30 a < 60 mL/min/1,73m² en pacientes con antecedentes de daño hepático, alcoholismo o falla cardíaca, o en pacientes a los que se administrará medicamentos de contraste yodado intra-arterial, debe discontinuarse temporalmente la administración de Janumet® en el momento del procedimiento o antes de éste, y suspenderla durante las 48 horas posteriores al procedimiento y reiniciarse sólo después de haber evaluado nuevamente la función renal y haber encontrado que ésta sea aceptable.

Estados hipóxicos: El colapso (shock) cardiovascular originado por cualquier causa, la falla cardíaca congestiva aguda, el infarto de miocardio agudo y otras condiciones caracterizadas por hipoxemia han sido asociadas con acidosis láctica.

y puede causar también azotemia prerrenal. Cuando dichos eventos ocurren en pacientes que están siguiendo terapia con Janumet®, el fármaco debe ser discontinuado de inmediato.

Procedimientos quirúrgicos: Se debe suspender temporalmente el uso de Janumet® en caso de cualquier procedimiento quirúrgico (excepto procedimientos menores no asociados con la ingesta limitada de alimentos y fluidos) y no debe reiniciarse hasta que la ingesta oral del paciente se haya restablecido y la función renal se haya evaluado como aceptable.

Ingesta de alcohol: Se sabe que el alcohol potencia el efecto de la metformina en el metabolismo del lactato. Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes acerca de la ingesta excesiva de alcohol, aguda o crónica, mientras están recibiendo Janumet®.

Disfunción hepática: Puesto que la disfunción hepática ha sido asociada con algunos casos de acidosis láctica, Janumet® debe evitarse generalmente en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de hepatopatía.

Niveles de vitamina B12: En ensayos clínicos controlados de metformina de 29 semanas de duración, se observó una disminución a niveles subnormales de los niveles previamente normales de Vitamina B12 en suero, sin manifestaciones clínicas, en alrededor de 7% de los pacientes. Dicha disminución, debida posiblemente a la interferencia con la absorción de B12 del complejo factor intrínseco-B12, sin embargo, está asociada muy pocas veces con anemia, y parece ser rápidamente reversible al discontinuar la metformina o con un complemento de Vitamina B12. Se recomienda la medición anual de los parámetros hematológicos en pacientes que toman Janumet®, y se debe investigar y manejar de manera adecuada cualquier otra anomalía notoria.

Algunas personas (aquellas con ingesta o absorción deficiente de Vitamina B12 o calcio) parecen estar predispuestas a desarrollar niveles subnormales de Vitamina B12. En estos pacientes, las mediciones de rutina de Vitamina B12 en suero en intervalos de dos a tres años pueden ser útiles.

Variación en el estado clínico de pacientes con diabetes tipo 2 controlada previamente: Un paciente con diabetes tipo 2 previamente bien controlada con Janumet® que desarrolla anomalías de laboratorio o enfermedad clínica (especialmente una enfermedad vaga y no bien definida) debe ser evaluado de inmediato para detectar evidencia de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos séricos y cetonas, glucosa en sangre y, si se indicara, niveles de pH, lactato, piruvato y metformina en sangre. Si ocurre acidosis de algún tipo, se debe detener inmediatamente la administración de Janumet® e iniciar otras medidas correctivas apropiadas.

Pérdida de control de la glucosa en la sangre: Cuando un paciente estabilizado en cualquier régimen diabético está expuesto a estrés, como en el caso de fiebre, trauma, infección o cirugía, se puede producir la pérdida temporal del control glucémico. En dichas ocasiones, puede ser necesario suspender la administración de Janumet® y administrar temporalmente insulina. Se puede restablecer la administración de Janumet® una vez resuelto el episodio agudo.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Moléculas de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar información clínica que sustente el cambio en las contraindicaciones referentes a la tasa de filtración glomerular que proponen disminuir de 60 a 30 mL/min.

Adicionalmente, la Sala considera que en la información para prescribir y en el inserto debe especificar que esta asociación se indica cuando la terapia con metformina no permite alcanzar metas, sin hacer alusión al uso en monoterapia del componente de sitagliptina.

3.1.9.8 DOLEX® G NIÑOS

Expediente : 19948272
Radicado : 2016141717 / 2017073304
Fecha : 25/05/2017
Interesado : Glaxosmithkline Consumer Healthcare Colombia S.A.S

Composición: Cada 100mL de jarabe contiene 3g de Acetaminofen + 20mg de Clorfeniramina Maleato

Forma farmacéutica: Jarabe

Indicaciones: Manejo sintomático del resfriado común

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al acetaminofén, clorfeniramina, antihistamínicos o a cualquier otro componente de la fórmula. Pacientes que están tomando o han tomado en las últimas dos semanas, medicamentos con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), toda vez que la actividad anticolinérgica de la clorfeniramina se intensifica por los este tipo de sustancias. Niños menores de 2 años.

Precauciones y Advertencias:

En pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento. Se debe tener

precaución en pacientes ya que el producto contiene acetaminofén y clorfeniramina; en pacientes que padecen afecciones cardiacas, hipertensión, hipertrofia de la próstata, aumento de la presión intraocular (ejemplo glaucoma), epilepsia, bronquitis, bronquiectasia y asma bronquial. Las propiedades anticolinérgicas de la clorfeniramina pueden provocar somnolencia, mareo, visión borrosa, deterioro psicomotor y en algunos pacientes puede afectar seriamente la capacidad para manejar máquinas. Debe evitarse el consumo del alcohol ya que la clorfeniramina puede aumentar sus efectos. Debe consultar al médico si está consumiendo medicamentos que causan sedación, tales como los ansiolíticos o hipnóticos ya que su uso concurrente con la clorfeniramina puede causar un aumento en los efectos sedantes. Los niños y los ancianos son más propensos a experimentar efectos neurológicos anticolinérgicos y excitación paradójica (por ejemplo, aumento de energía, inquietud, nerviosismo). Si los síntomas persisten, consulte a su médico. Manténgase el producto fuera del alcance de los niños.

Contraindicaciones: no usar si: es alérgico al acetaminofén, la clorfeniramina, otros antihistamínicos o a cualquier otro componente de la fórmula, esta o ha tomado durante las dos últimas semanas, inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO).

Precauciones y Advertencias: no use si: el niño está tomando otros medicamentos para el alivio de la gripe, el resfriado común, la tos u otros medicamentos que contienen antihistamínicos (a veces se utilizan para tratar alergias) o acetaminofén.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017002753 emitido mediante Acta No. 30 de 2016, numeral 3.1.9.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación.
- Modificación de precauciones, advertencias y sobredosis
- Información para prescribir versión 08 (Mayo 2017) GDS APA V6.0 CFV1.0
- Información para el consumidor (textos para incluir en los empaques o para generar el inserto) versión 08 (Mayo 2017) GDS APA V6.0 CFV1.0

Nueva dosificación:

- No exceder la dosis diaria recomendada o la frecuencia de administración.
- Siempre se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia.
- No tomar con otros productos que contienen acetaminofén, descongestionantes o antihistamínicos, incluyendo medicinas para el alivio de la tos o del resfriado.

- Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas
- Si es necesario la dosis puede repetirse cada 4 horas, pero no más de 4 veces al día (24 horas).
- Si los síntomas persisten por más de 3 días, consulte al médico
- Si el niño excedió la dosis recomendada, debe acudir rápidamente al médico.
- Busque la dosis de acuerdo al peso actual del niño. Si no lo sabe, consulte la edad

Edad	Peso	Dosis (ml)
2 – 5 años	12 - 20,1 kg	5ml* (1 cucharadita) cada 4-6 horas o según indicación médica
6 – 12 años	20,2 – 45 kg	10 ml** (2 cucharaditas) cada 4-6 horas /según indicación médica

*La dosis máxima diaria de acetaminofen es de 60 mg/kg la cual debe ser dividida en dosis de 10 mg/kg, sin exceder 4 dosis diarias - la dosis máxima diaria de clorfeniramina es de 6 mg

**La dosis máxima diaria de acetaminofen es de 60 mg/kg la cual debe ser dividida en dosis de 10 mg/kg, sin exceder 4 dosis diarias - la dosis máxima diaria de clorfeniramina es de 12 mg.

Niños menores de 2 años: No se recomienda.

Precauciones y advertencias:

- Contiene Acetaminofén. No usar con otros productos que contengan Acetaminofén. El uso concomitante con otros productos que contienen Acetaminofén puede conducir a una sobredosis.
- La sobredosis de Acetaminofén puede causar falla hepática lo cual puede conducir a un trasplante de hígado o la muerte.
- Una enfermedad hepática existente incrementa el riesgo de daño hepático relacionado con el Acetaminofén. En pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento.
- Casos de disfunción/falla hepática han sido reportados en pacientes con deficiencia en los niveles de glutatión, como aquellos con desnutrición severa, anoréxicos, con bajo índice de masa corporal o que son grandes consumidores crónicos de alcohol.
- En pacientes con estados de deficiencia de glutatión como sepsis, el uso de Acetaminofén puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica.
- Se debe tener precaución en pacientes ya que el producto contiene acetaminofén y clorfeniramina; en pacientes que padecen afecciones

cardíacas, cardiovasculares, hipertensión, hipertrofia de la próstata, aumento de la presión intraocular incluyendo glaucoma, epilepsia, bronquitis, bronquiectasia y asma bronquial, daño hepático o renal severo.

- Las propiedades anticolinérgicas de la clorfeniramina pueden provocar somnolencia, mareo, visión borrosa, deterioro psicomotor y en algunos pacientes puede afectar seriamente la capacidad para manejar máquinas.
- Debe evitarse el consumo del alcohol ya que la clorfeniramina puede aumentar sus efectos.
- Debe consultar al médico si está consumiendo medicamentos que causan sedación, tales como los ansiolíticos o hipnóticos ya que su uso concurrente con la clorfeniramina puede causar un aumento en los efectos sedantes.
- Los niños y los ancianos son más propensos a experimentar efectos neurológicos anticolinérgicos y excitación paradójica (por ejemplo, aumento de energía, inquietud, nerviosismo).
- El producto contiene Clorfeniramina por lo que pacientes con daño renal severo o hepático deben consultar al médico antes de tomar este producto.
- No debe ser usado en pacientes que están tomando otros antihistamínicos, incluyendo los contenidos en productos para el alivio de la tos y el resfriado.
- Si los síntomas persisten, consulte a su médico.
- Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños.

Nueva sobredosis:

La sobredosificación con Acetaminofén puede causar falla hepática lo cual puede conducir a un trasplante de hígado o la muerte. Pancreatitis aguda ha sido observada usualmente con disfunción y toxicidad hepática. En el caso de una sobredosis se requiere manejo médico inmediato, así no se presenten síntomas de sobredosificación.

Antídoto: N-acetilcisteína. Metionina

La sobredosificación con clorfeniramina puede generar efectos similares a las reacciones adversas. Otros síntomas que se pueden presentar son excitación paradójica, psicosis tóxica, convulsiones, apnea, reacciones distónicas y colapso cardiovascular, incluyendo arritmias. El tratamiento requiere manejo sintomático y de soporte. Las convulsiones y la estimulación del Sistema Nervioso Central deben ser tratadas con diazepam parenteral.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 30 de 2016, numeral 3.1.9.1., “...considera que el interesado debe aclarar la posología agregando una tabla que relacione la edad y el rango de peso de los niños con el volumen de administración para evitar situaciones de subdosificación o sobredosificación”, la Sala Especializada de

Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar por cuanto el cuadro adjunto en posología no se ajusta a lo recomendado por la Sala, ya que los rangos propuestos conducen a que algunos niños queden subdosificados y otros sobredosificados.

3.1.9.9 CYSTADANE 1 G

Expediente : 20046793
Radicado : 2017097081
Fecha : 11/07/2017
Interesado : Recordati Rare Diseases Colombia SAS

Composición: Cada frasco contiene 1g de Betaína Anhidra 1g/g de polvo

Forma farmacéutica: Polvo

Indicaciones: Tratamiento complementario de homocistinuria, con deficiencias o defectos en:

- Cistationina beta-sintasa (cbs), 5,10-metileno-tetrahidrofolato reductasa (MTHFR), metabolismo del cofactor cobalamina (CBL).
- Cystadane debe utilizarse como terapia complementaria a otras terapias tales como la vitamina b6 (piridoxina), vitamina b12 (cobalamina), folato y una dieta específica.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la betaina.

Precauciones y advertencias:

Se comunicaron casos poco frecuentes de edema cerebral severo y de hipermetioninemia dentro de 2 semanas hasta 6 meses de comenzar la terapia con betaina. Se observó la recuperación total después de interrumpir el tratamiento.

Debe monitorizarse el nivel plasmático de metionina, al comienzo del tratamiento y de forma periódica a partir de entonces. Las concentraciones plasmáticas de metionina deben mantenerse por debajo de 1000 µm. Si aparece algún síntoma de edema cerebral como dolores de cabeza por las mañanas con vómitos y/o cambios en la vista, deben comprobarse los niveles plasmáticos de metionina y el cumplimiento con la dieta, e interrumpir el tratamiento con cystadane. Si al reintroducir el tratamiento los síntomas de edema cerebral recurren, entonces debe interrumpirse indefinidamente la terapia con betaina.

A fin de minimizar el riesgo de posibles interacciones medicamentosas, es aconsejable dejar pasar 30 minutos entre la ingesta de betaina y las mezclas de aminoácidos y/o medicamentos que contengan vigabatrina y los análogos del gaba.

Embarazo: cystadane no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario. Lactancia: debido a la falta de datos, hay que tener cautela al prescribir cystadane a mujeres en periodo de lactancia.

Dosificación y grupo etario:

El tratamiento con cystadane debe ser supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con homocistinuria.

La dosis total diaria recomendada en pacientes adultos y pediátricos mayores de 10 años es de 6 g al día administrados por vía oral en dosis de 3 g dos veces al día. Sin embargo, puede ser preferible ajustar la dosis en pacientes pediátricos.

En pacientes pediátricos menores de 10 años de edad, la pauta posológica eficaz habitual es de 100 mg/kg/día administrados en 2 dosis al día; el aumento de la frecuencia a más de dos veces al día y/o de la dosis por encima de 150 mg/kg/día no mejora el efecto reductor de homocisteína.

Uso en insuficiencia hepática o renal

La experiencia con la terapia con betaina en pacientes con insuficiencia renal o con esteatosis hepática no alcohólica ha demostrado que no es necesario adaptar la pauta posológica de cystadane.

Antes de abrir el frasco, debe agitarse ligeramente. Se proporcionan tres cucharas graduadas que dispensan 100 mg, 150 mg o 1 g de betaina anhidra. Se recomienda sacar del envase una cuchara graduada colmada y rasar con una superficie llana, por ej.: con la base de un cuchillo. Esto nos proporcionará las siguientes dosis: medida pequeña 100 mg, medida mediana 150 mg y medida grande 1 g de betaina anhidra.

El polvo debe mezclarse con agua, zumo, leche, leche en polvo para lactantes o alimentos hasta que se disuelva por completo y debe tomarse inmediatamente después de mezclar.

Monitorización terapéutica:

El objetivo del tratamiento es mantener los niveles plasmáticos de la homocisteína total por debajo de 15 µmol o lo más bajo posible. La respuesta en estado estacionario normalmente se produce en un mes.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones y advertencias.
- Inserto Versión CYD CO ZOEP1064 V1
- Información para prescribir versión CYD CO ZOEP1064 V1

Nueva dosificación:

El uso de este medicamento será supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con homocistinuria.

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico.

En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada en niños y adultos es de 100 mg/kg/día en dos dosis al día. En algunos pacientes, pueden ser necesarias dosis superiores a 200 mg/kg/día para alcanzar los objetivos terapéuticos. Su médico puede ajustar la dosis en función de los valores del laboratorio. Usted necesitará por tanto realizarse análisis de sangre periódicamente para determinar la dosis diaria correcta.

Debe tomar Cystadane por vía oral (por la boca).

Para medir la dosis:

- Agite ligeramente el frasco antes de abrirlo
- Coja la cuchara graduada apropiada:

La cuchara pequeña proporciona 100 mg de polvo de betaína anhidra; la cuchara mediana proporciona 150 mg de polvo de betaína anhidra; la cuchara grande proporciona 1 g de polvo de betaína anhidra.

- Saque del frasco una cuchara colmada de polvo
- Rase la cuchara con la parte llana de un cuchillo
- El polvo que se queda en la cuchara es una cucharada
- Saque del frasco el número correcto de cucharadas de polvo

Mezcle la dosis medida de polvo con agua, zumo, leche, leche en polvo para lactantes o alimentos hasta que se disuelva por completo y tómese inmediatamente después de mezclar.

Nuevas precauciones y advertencias:

Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

El efecto adverso más frecuente al tomar Cystadane, que puede afectar a más de 1 de cada 10 personas (muy frecuente), es la presencia de niveles elevados de metionina en sangre.

El nivel de metionina puede estar relacionado con una inflamación de la masa encefálica (edema cerebral), que puede afectar hasta a 1 de cada 100 personas (poco frecuente).

Si usted experimenta dolores de cabeza matutinos con vómitos y/o alteraciones visuales, consulte inmediatamente con su médico (pueden ser signos de inflamación cerebral).

Los trastornos gastrointestinales como diarrea, náuseas, vómitos, molestias gástricas e inflamación de la lengua pueden aparecer con poca frecuencia (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas).

Otros efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas) pueden incluir disminución del apetito (anorexia), agitación, irritabilidad, pérdida del cabello, urticaria, olor anormal de la piel, falta de control de la micción (incontinencia urinaria).

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

Nueva dosificación:

El uso de este medicamento será supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con homocistinuria.

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico.

En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada en niños y adultos es de 100 mg/kg/día en dos dosis al día. En algunos pacientes, pueden ser necesarias dosis superiores a 200 mg/kg/día para alcanzar los objetivos terapéuticos. Su médico puede ajustar la dosis en función de los valores del laboratorio. Usted necesitará por tanto realizarse análisis de sangre periódicamente para determinar la dosis diaria correcta.

Debe tomar Cystadane por vía oral (por la boca).

Para medir la dosis:

- Agite ligeramente el frasco antes de abrirlo
- Coja la cuchara graduada apropiada:

La cuchara pequeña proporciona 100 mg de polvo de betaína anhidra; la cuchara mediana proporciona 150 mg de polvo de betaína anhidra; la cuchara grande proporciona 1 g de polvo de betaína anhidra.

- Saque del frasco una cuchara colmada de polvo
- Rase la cuchara con la parte llana de un cuchillo
- El polvo que se queda en la cuchara es una cucharada
- Saque del frasco el número correcto de cucharadas de polvo

Mezcle la dosis medida de polvo con agua, zumo, leche, leche en polvo para lactantes o alimentos hasta que se disuelva por completo y tómese inmediatamente después de mezclar.

Nuevas precauciones y advertencias:

Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

El efecto adverso más frecuente al tomar Cystadane, que puede afectar a más de 1 de cada 10 personas (muy frecuente), es la presencia de niveles elevados de metionina en sangre.

El nivel de metionina puede estar relacionado con una inflamación de la masa encefálica (edema cerebral), que puede afectar hasta a 1 de cada 100 personas (poco frecuente).

Si usted experimenta dolores de cabeza matutinos con vómitos y/o alteraciones visuales, consulte inmediatamente con su médico (pueden ser signos de inflamación cerebral).

Los trastornos gastrointestinales como diarrea, náuseas, vómitos, molestias gástricas e inflamación de la lengua pueden aparecer con poca frecuencia (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas).

Otros efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas) pueden incluir disminución del apetito (anorexia), agitación, depresión, irritabilidad, trastornos de la personalidad, trastornos del sueño, pérdida del cabello, urticaria, olor anormal de la piel, falta de control de la micción (incontinencia urinaria)

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

3.1.14 MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

3.1.14.1 ALPROSTAPINT 20 mcg AMPOLLAS

Expediente : 19926427
Radicado : 2017018730 / 2017109893
Fecha : 02/08/2017
Interesado : Biotoscana Farma S. A

Composición: Cada ampolla de 1mL contiene 20mcg de Alprostadil

Forma Farmacéutica: Solución concentrada para Infusión

Indicaciones: Tratamiento de la arteriopatía oclusiva periférica en estadios III y IV de fontaine, cuando no es posible un tratamiento alternativo o éste es ineficaz

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a algún componente del producto.
- Pacientes con problemas cardíacos no adecuadamente tratados, insuficiencia cardíaca, enfermedad cardíaca coronaria, infarto de miocardio o ataque cardíaco dentro de los 6 meses anteriores al inicio del tratamiento.
- Pacientes con sospecha clínica o radiológica de edema pulmonar (p.ej. infiltraciones pulmonares) y con alteración ventilatoria obstructiva grave.
- Pacientes con síntomas de enfermedad hepática aguda (transaminasas 0 y-gt elevadas) o deterioro hepático grave.
- Diagnóstico de complicaciones hemorrágicas (úlceras recientes en el estómago o intestino, politrauma).
- Contraindicaciones comunes para la terapia de infusión tales como insuficiencia cardíaca descompensada, edema pulmonar o cerebral, daño renal (oligo o anuria) e hiperhidratación

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017008831 emitido mediante Acta No. 11 de 2017, numeral 3.4.7, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

Modificación de contraindicaciones

Aprobación del Inserto versión 03 de marzo de 2016

Nuevas contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al alprostadil o a cualquiera de los excipientes del producto.
- Insuficiencia de la función cardíaca, tal como insuficiencia cardíaca de clase funcional III y IV según la clasificación del New York Heart Association (NHHA), arritmia hemodinámicamente relevante, enfermedad cardíaca coronaria controlada en forma inadecuada, estenosis y/o insuficiencia de la válvula mitral y/o aórtica, antecedente de infarto de miocardio en los últimos 6 meses.
- Edema pulmonar agudo o antecedente de edema pulmonar en pacientes con insuficiencia cardíaca.
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave o enfermedad veno oclusiva pulmonar.
- Infiltración pulmonar diseminada.
- Tendencia a las hemorragias, como en el caso de pacientes con úlcera duodenal y/c gástrica sangrante o erosiva aguda.
- Embarazo y lactancia.
- Antecedente de accidente cerebrovascular en los últimos 6 meses,
- Hipotensión severa.

- Pacientes con signos de insuficiencia hepática aguda (niveles elevados de transaminasas o gamma GT) o con historia previa conocida de insuficiencia hepática aguda.
- Contraindicación general a la terapia de infusión (como en el caso insuficiencia cardíaca congestiva, edema cerebral o pulmonar o hiperhidratación).
- Fase pre y post operatoria y durante la cirugía.
- Pacientes con abstinencia compulsiva de alcohol.
- Niños y adolescentes.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 11 de 2017, numeral 3.4.7., la Sala Especializada de Medicamentos recomienda negar el inserto y la información para prescribir puesto que en Colombia existe un centro nacional de referencia en toxicología el cual se debe incluirse adicional al de argentina.

3.2 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.2.1 ACEMUK JARABE

Expediente : 20113479
Radicado : 2016112537
Fecha RCR : 03/08/2017
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S.

Composición: Cada 100 mL de solución oral reconstituida contiene: Acetilcisteína 2 g.

Forma farmacéutica: gránulos.

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 inserto versión AR-CD-00 V1, para el producto de la referencia.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda que la información farmacológica para el producto de la referencia, debe quedar así:

Indicaciones:

Mucolítico.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento, a sustancias químicamente similares (por ejemplo, carbocisteína) o cualquiera de los excipientes de la formulación. Está contraindicado en niños menores de 2 años.

Advertencias y precauciones:

Los pacientes asmáticos, con antecedentes de broncoespasmo o con otra insuficiencia respiratoria grave, a quienes se administre este medicamento, deben ser monitoreados estrechamente ya que puede aumentar la obstrucción de las vías respiratorias o inducir broncoespasmo. Si esto ocurre, su administración debe interrumpirse inmediatamente.

La administración de acetilcisteína, especialmente al comienzo del tratamiento, puede licuar las secreciones bronquiales y, al mismo tiempo, aumentar su volumen. Si el paciente es incapaz de expectorar eficientemente, para evitar la retención de secreciones se debe usar drenaje postural y succión traqueal.

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo urticaria generalizada, con su administración oral. Se recomienda discontinuar su uso, si estas reacciones aparecen y no es posible brindar un manejo médico adecuado o si presenta recidiva de las lesiones en la piel.

Si los síntomas persisten más de 5 días, empeoran o aparecen nuevos síntomas, se debe reevaluar la situación clínica.

La eventual presencia de un leve olor sulfúreo no indica la alteración del preparado, sino que es propia del principio activo.

La acetilcisteína puede causar interferencia con el método de ensayo colorimétrico para la determinación de salicilatos.

La acetilcisteína puede interferir con las pruebas de cetonas en la orina.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

Se desconoce el potencial efecto de la acetilcisteína sobre la fertilidad, por lo que se recomienda administrarlo con precaución en caso de desear un posible embarazo.

Embarazo

Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos sobre el feto. Como precaución, se recomienda evitar el uso de acetilcisteína durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si la acetilcisteína se excreta a través de la leche materna. No se puede excluir el riesgo para los lactantes, por lo tanto, se recomienda evitar su administración durante la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La acetilcisteína puede producir somnolencia, por lo que la capacidad de concentración y los reflejos puede estar disminuida. En caso de observar somnolencia, se recomienda abstenerse de conducir vehículos y manejar maquinaria peligrosa.

Posología:

Adultos y niños mayores de 12 años:

200 mg de acetilcisteína (10 mL) cada 8 horas. No superar la dosis de 600 mg al día.

Niños mayores de 2 años:

La posología habitual recomendada es de 100 mg (5 mL) cada 8 o 12 horas. No exceder de 300 mg de acetilcisteína al día.

Forma de administración:

El granulado se prepara como solución y debe ingerirse por vía oral luego de las comidas.

Administrar preferiblemente mañana, mediodía y noche, según la posología prescrita.

Agregue agua hervida fría hasta aproximadamente la medida del ancho de un dedo por debajo de la marca.

- Cierre el frasco y agítelo intensamente.
- Una vez que haya desaparecido la espuma agregue nuevamente agua hasta la marca y agite el frasco.

Este proceso debe repetirse hasta que la solución haya alcanzado el nivel de la marca indicada en la etiqueta; una vez finalizado este procedimiento el jarabe estará listo para usar.

La solución oral preparada mantiene su eficacia durante 12 días conservado en refrigeración.

Interacciones:

Antitusivos. Dado que los antitusivos provocan la inhibición del reflejo de la tos, no se recomienda la administración de acetilcisteína con estos fármacos, ya que puede producir dificultad para la eliminación de las secreciones bronquiales.

Sales de metales. Debido a su posible efecto quelante, debe tenerse en cuenta que la acetilcisteína puede reducir la biodisponibilidad de las sales de algunos metales como el oro, calcio, hierro. En este caso se recomienda espaciar su administración al menos 2 horas.

Antibióticos. Si se administra acetilcisteína junto con antibióticos como amfotericina B, ampicilina sódica, cefalosporinas, lactobionato de eritromicina o algunas tetraciclinas, pueden ser físicamente incompatibles o incluso pueden resultar inactivados los antibióticos. En estos casos, se recomienda la administración de antibióticos orales al menos dos horas antes o después de la acetilcisteína.

Nitroglicerina. La administración concomitante de nitroglicerina y acetilcisteína causa hipotensión significativa y conduce a dilatación de la arteria temporal con posible inicio de dolor de cabeza.

Reacciones adversas:

A continuación se presentan las reacciones adversas al medicamento (RAM) por clase de sistema orgánico del MedDRA y por frecuencia. Se ha utilizado la siguiente convención para la clasificación de las reacciones adversas:

Muy frecuentes $\geq 1/10$

Frecuentes $\geq 1/100$ y $< 1/10$

Poco frecuentes $\geq 1/1,000$ y $< 1/100$

Raras $\geq 1/10,000$ y $< 1/1,000$

Muy raras $< 1/10,000$

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Trastornos cardíacos:

Poco frecuentes: Taquicardia.

Trastornos gastrointestinales:

Poco frecuentes: náuseas, vómitos, diarreas, estomatitis y ardor epigástrico.

Raras: dispepsia.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales:

Raros: broncoespasmo, disnea.

Trastornos del sistema nervioso:

Poco frecuentes: cefaleas.

Raras: somnolencia

Trastornos del oído y del laberinto:

Poco frecuentes: tinnitus.

Trastornos de la piel y del tejido celular subcutáneo:

Poco frecuentes: Urticaria, rash, angioedema, prurito.

Trastornos del sistema inmunológico:

Poco frecuentes: reacciones de hipersensibilidad acompañadas de urticaria, broncoespasmo (especialmente si se utiliza por vía inhalatoria) y, a veces, de fiebre.

Raras: shock anafiláctico, reacciones anafilácticas o anafilactoides.

La aparición de reacciones cutáneas graves como el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica se han descrito en asociación temporal con el uso de acetilcisteína. En la mayoría de estos casos se notificó la administración simultánea de al menos otro fármaco, lo que puede haber potenciado los efectos mucocutáneos descritos. En caso de recidiva de las lesiones cutáneas y mucosas, se debe buscar atención médica de inmediato y suspender el uso de acetilcisteína.

La disminución de la agregación plaquetaria en presencia de acetilcisteína ha sido confirmada por varios estudios. La relevancia clínica aún no se ha aclarado hasta la fecha.

Adicionalmente, la Sala recomienda al interesado, ajustar el Inserto a la información aprobada en la presente acta y retirar la información relacionada a la presentación de Frasco x 30 mL contiene: 12 g de granulado para preparar 30 mL de solución oral, dado que no se encuentra aprobada en normas farmacológicas en Colombia.

3.2.2 ACETAMINOFEN CON CAFEINA TABLETAS

Expediente : 19908960
Radicado : 2017081852
Fecha : 11/08/2017
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada TABLETA contiene acetaminofén 500,0 mg, cafeína anhidra 65,0 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Analgésico, antipirético.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a alguno de sus componentes, adminístrese con precaución a pacientes con insuficiencia hepática o renal.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la modificación de Contraindicaciones, precauciones/ advertencias y aprobación de Información Prescriptiva Acetaminofén - Cafeína CCSI V1.0 LRC 5 – Nov-2.015 + CCSI V1 10-Marzo - 2017 Revisión Abril 2017.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda que la Información farmacológica para el producto de la referencia, debe quedar así:

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad conocida al Acetaminofén, cafeína o a cualquiera de los excipientes de la formulación.
- Insuficiencia hepática severa o enfermedad hepática activa severa.
- Alteraciones cardiovasculares graves.
- Hipertensión grave no controlada

Acetaminofén:

Al igual que con todos los analgésicos deben evitarse tratamientos muy prolongados o dosis mayores a las recomendadas.

El acetaminofén deberá darse con cuidado a pacientes que tienen deterioro de la función renal o hepática (en este último caso, el uso ocasional es aceptable, pero la administración prolongada de dosis elevadas puede aumentar el riesgo de aparición de efectos adversos).

Puede ocurrir hepatotoxicidad con el acetaminofén aún en dosis terapéuticas, después de períodos cortos de tratamiento y en pacientes con enfermedad hepática pre-existente.

Deberá administrarse con precaución a los pacientes que tienen dependencia de alcohol, malnutrición crónica, anoréxicos, con bajo índice de masa corporal o deshidratación.

Debe tenerse precaución en los pacientes que tengan una hipersensibilidad subyacente a la aspirina y/o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES).

Se recomienda precaución en pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico, debido a que se han descrito reacciones broncoespásticas con Acetaminofén (reacción cruzada) en estos pacientes, aunque sólo se han manifestado en una minoría de dichos pacientes, puede provocar

reacciones graves en algunos casos, especialmente cuando se administra en dosis altas.

Reacciones cutáneas severas: Se han reportado reacciones cutáneas que pueden amenazar la vida como el síndrome de Stevens- Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) con el uso de acetaminofén. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas y monitorear de cerca las reacciones cutáneas. Si se presentan signos y síntomas de SSJ y NET (por ejemplo rash o erupción cutánea frecuentemente con ampollas o lesiones en mucosas) los pacientes deben suspender inmediatamente el tratamiento con acetaminofén y consultar al médico.

Acetaminofén se debe administrar con precaución, evitando tratamientos prolongados en pacientes con anemia, afecciones cardíacas o pulmonares.

En pacientes con estados de deficiencia de glutatión como sepsis, el uso de acetaminofén puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica.

Se debe limitar la automedicación con acetaminofén cuando se está en tratamiento con anticonvulsivantes debido a que con el uso concomitante de ambos se potencia la hepatotoxicidad y se disminuye la biodisponibilidad del acetaminofén, especialmente en tratamientos con dosis altas de acetaminofén.

Debe advertirse al paciente que evite el uso simultáneo de este medicamento con otros que contengan acetaminofén, como por ejemplo medicamentos antigripales. En caso de administrarse otro medicamento que contenga acetaminofén no se deberá exceder la dosis máxima de acetaminofén de 3g al día teniendo en cuenta el contenido del mismo de todos los medicamentos que utiliza el paciente.

El uso simultáneo de más de un medicamento que contenga acetaminofén, puede dar lugar a cuadros de intoxicación.

Los cuadros tóxicos asociados a acetaminofén se pueden producir tanto por la ingesta de una sobredosis única o por varias tomas con dosis excesivas de acetaminofén.

Si hay alguna sospecha, aunque modesta, de una sobredosis de acetaminofén, un médico debe ser contactado inmediatamente.

Cafeína

Se debe administrar bajo control médico en aquellos pacientes con arritmias cardíacas, hiperfunción tiroidea y pacientes con síndromes ansiosos.

En pacientes que hayan sufrido un infarto de miocardio, se recomienda no administrar cafeína hasta que hayan transcurrido varias semanas desde el accidente.

La cafeína puede elevar los niveles de glucosa en sangre por lo que deberá tenerse en cuenta en pacientes diabéticos.

Los pacientes sensibles a otras xantinas (aminofilina, teofilina, entre otros) también pueden ser sensibles a la cafeína por lo que no deberían tomar este medicamento.

Se debe tener precaución a la hora de prescribir este medicamento a pacientes con historial de úlcera péptica o gastritis.

En pacientes con historial de isquemia miocárdica, debe administrarse con precaución.

Se recomienda limitar el uso de otros medicamentos y alimentos que contengan cafeína cuando se esté en tratamiento con este medicamento.

Dosificación

Adultos y niños de 12 años en adelante:

1 tableta cada 4-6 horas

La dosis máxima diaria es de 6 tabletas (3000mg de acetaminofén/390mg de cafeína)

No exceder la dosis diaria recomendada.

Se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia.

Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: Cada 4 horas.

Poblaciones especiales:

Niños menores de 12 años: no se recomienda.

Pacientes con insuficiencia renal:

En caso de insuficiencia renal reducir la dosis, dependiendo del grado de filtración glomerular según el cuadro siguiente:

Filtración glomerular	Dosis de acetaminofén

10-50 ml/min	500 mg cada 6h
<10ml/min	500mg cada 8h

Pacientes con insuficiencia hepática:

En caso de insuficiencia hepática no se excederá de 2 g de paracetamol/24 horas y el intervalo mínimo entre dosis será de 8 horas

Mayores de 65 años: en pacientes geriátricos se ha observado un aumento de la semivida de eliminación del acetaminofén por lo que se recomienda reducir la dosis del adulto en un 25%.

Adicionalmente, Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda para el documento Información Prescriptiva Acetaminofén - Cafeína CCSI V1.0 LRC 5 – Nov-2.015 + CCSI V1 10-Marzo -2017 Revisión Abril 2017, lo siguiente:

Se debe retirar del ítem de indicaciones la siguiente frase: “...La cafeína incrementa la acción analgésica del Acetaminofén debido a su efecto estimulante sobre el SNC, aliviando la depresión asociada frecuentemente al dolor.”

En el ítem de interacciones incluir información sobre Inhibidores de la monoamino-oxidasa (IMAO), productos con cafeína, simpaticomiméticos, alteración de prueba de esfuerzo miocárdico que emplea dipiridamol, elevación las concentraciones urinarias de ácido vainillilmandélico y 5-hidroxindolacético, así como de catecolaminas.

En el ítem de Embarazo y lactancia debe incluir información sobre: La capacidad de la cafeína para atravesar la placenta, alcanzar concentraciones tisulares similares a las concentraciones maternas, con potencial para producir arritmias fetales por uso excesivo.

La Sala considera que el interesado debe ajustar la dosificación según lo conceptuado en la presente acta.

Así mismo, la Sala recomienda que todas las referencias bibliográficas sean anotadas al final de la información para prescribir con el fin de facilitar el entendimiento del lector.

3.2.3 LORISTAT® 10 mg TABLETAS

Expediente : 19965758
Radicado : 2016052976
Fecha : 22/04/2016
Interesado : Patmar S.A.

Composición: Cada tableta contiene 10 mg de Loratadina

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Antihistaminico

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, embarazo, lactancia, niños menores de dos años de edad.

Solicitud:

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre las contraindicaciones, precauciones y advertencias del producto de la referencia considerando la forma farmacéutica (tableta que no se puede dividir con fines de dosificación) y la posología para el grupo etario al que se destina el medicamento.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda que la Información farmacológica para el producto de la referencia, debe quedar así:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
Niños menores de dos (2) años de edad, debido a que no se ha establecido la seguridad y eficacia en este grupo.

Precauciones y Advertencias:

Tener precaución con pacientes con insuficiencia hepática grave, en los cuales se recomienda una dosis inicial más baja.

La administración de Loratadina se debe interrumpir al menos 48 horas antes de efectuar cualquier tipo de prueba cutánea, ya que los antihistamínicos pueden impedir o disminuir las reacciones que, de otro modo, serían positivas a los indicadores de reactividad dérmica.

Se debe informar a los pacientes que muy raramente, algunas personas experimentan somnolencia, que puede afectar a su capacidad para conducir o para utilizar máquinas.

Embarazo

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Loratadina durante el embarazo.

Lactancia

La loratadina se excreta en la leche materna, por lo cual, no se recomienda en mujeres en periodo de lactancia.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos y niños mayores de 12 años: 10 mg una vez al día (1 tableta una vez al día).

Población pediátrica

Niños de 6 a 12 años se dosificarán por peso:

Peso corporal mayor de 30 kg: 10 mg una vez al día (1 tableta una vez al día).

Peso corporal de 30 kg o menos: La tableta de 10 mg no es apropiada para niños con un peso corporal menor de 30 kg. Hay otras formulaciones más apropiadas para niños de 6 a 12 años con peso corporal de 30 kg o menos.

La utilización en niños menores de 6 años se realizará únicamente bajo supervisión médica.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Loratadina en niños menores de 2 años, por lo cual, está contraindicada en este grupo de edad.

Pacientes con insuficiencia hepática

A los pacientes con insuficiencia hepática grave se les debe administrar una dosis inicial más baja debido a que pueden tener reducido el aclaramiento de loratadina. Se recomienda una dosis inicial de 10 mg en días alternos para adultos y niños que pesen más de 30 kg.

Pacientes con insuficiencia renal

No se requieren ajustes en la dosificación en pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes de edad avanzada

No se requieren ajustes en la dosificación en pacientes de edad avanzada.

Se recomienda que el presente concepto se haga extensivo a todos los productos con el mismo principio activo, forma farmacéutica y concentración.

3.2.4 ACETAMINOFEN IV(PARACETAMOL)10MG/ML

Expediente : 20030390
Radicado : 2016152049
Fecha : 26/10/2016

Composición: Paracetamol (Acetaminofen)

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones: Tratamiento a corto plazo del dolor moderado, especialmente el generado después de procesos quirúrgicos y para el tratamiento a corto plazo de la fiebre, cuando la vía parenteral está clínicamente justificada por una necesidad.

Urgente para el tratamiento del dolor o la hipertermia o cuando por otras rutas de administración no es posible.

Contraindicaciones: En pacientes con hipersensibilidad al paracetamol o al clorhidrato de paracetamol (pro droga del paracetamol) o a cualquiera de los excipientes.

En casos de insuficiencia hepática severa.

Pacientes con miastenia gravis, epilepsia, falla en la conducción cardíaca. Contiene metabisulfito que puede causar reacciones de hipersensibilidad especialmente en asmáticos. Adminístrese con precaución a pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Solicitud:

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre el Inserto versión 1 Junio 2016, en cuanto a los ítem de:

1. Interacciones con otros medicamentos: se revisó la base de datos de micromedex y menciona más interacciones a las que se encuentran descritas en el inserto; así mismo se realizó consulta en medscape y se evidencio lo siguiente:

"Other medications should not be added to the IV acetaminophen solution. Diazepam and chlorpromazine hydrochloride are physically incompatible with IV."

acetaminophen, so simultaneous IV administration of these drugs should be avoided (Cadence, 2010). To prevent the possibility of an air embolism, it is important to observe the end of the infusion (Cadence, 2010). "[Fecha de consulta: 17/05/2017].

Disponible en <http://www.medscape.com/viewarticle/764841>. Indicar si el interesado y todos los productos deben tener en cuenta estas interacciones.

2. Se encuentra los siguientes ítem's de acuerdo con la agencia española de Medicamentos (AEMPS) en el siguiente link [Fecha de consulta: 17/05/2017]. Disponible en https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/72112/FichaTecnica_72112.html.pdf. Indicar si puede ser extensiva esta información en el inserto allegado:

- Poblaciones especiales
- Embarazo y lactancia:
- Interacciones con otros medicamentos
- Síntomas y sobredosis:
- Medidas de emergencia

3. Una vez realizada la búsqueda dentro de los conceptos de la SEMPB-CR se encontró en el acta No. 22 de 2012 numeral 3.1.2.2.:

Dosificación y grupo etario:

Vía Intravenosa: El vial de 100 mL está restringido a adultos, adolescentes y niños que tengan más de 33 kilos de peso.

El vial de 50 mL está restringido a niños recién nacidos a término, infantes, y niños que tengan hasta 33 kilos de peso.

Teniendo en cuenta el concepto emitido en el acta No. 3 del 2014 numeral 3.6.1 y acta No. 02 de 2015 numeral 3.1.9.7., la presentación de 100 mL excede los 500 mg, ¿Indicar si la presentación de 500 mL solamente debe ser administrada a niños recién nacidos a término, infantes, y niños que tengan hasta 33 kilos de peso?, en caso de no ser así, realizar aclaración de esta restricción mencionada.

4. Se encontró dentro de la siguiente nota informativa de la AEMPS las siguientes recomendaciones para evitar errores de dosificación en el momento de administrar acetaminofén vía intravenosa:

(...)

En consecuencia, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

(AEMPS) recomienda a los profesionales sanitarios:

1) De forma adicional a la prescripción en miligramos, especificar en mililitros la dosis de paracetamol IV que se desea administrar.

2) Siempre que las condiciones clínicas del paciente lo permitan, en los pacientes con ≤ 10 kg de peso no se perfundirá el medicamento directamente desde el vial o la bolsa.

El volumen de paracetamol a administrar se diluirá hasta 1/10 en una solución de cloruro sódico al 0,9% o de glucosa al 5% y se administrará en perfusión continua durante al menos de 15 minutos.

3) El intervalo mínimo entre cada administración de paracetamol IV debe ser de al menos 4 horas y no deben administrarse más de 4 dosis en 24 horas.

4) Para los pacientes, tanto adultos como niños de ≥ 50 kg, los cálculos de dosificación se realizarán en función del peso.

Indicar si la sala encuentra pertinente acoger esta información. link [Fecha de consulta:

[17/05/2017].

Disponible

en https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/docs/NI-MUH_05-2012.pdf

El inserto fue allegado mediante radicado No. 2016152049 el 26/10/2016 con la solicitud de Registro Sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el inserto versión 1 Junio 2016 para el producto de la referencia.

Adicionalmente, la Sala aclara que el concepto del Acta No. 22 de 2012, numeral 3.1.2.2., es anterior a los conceptos del el Acta No. 3 del 2014, numeral 3.6.1 y Acta No. 02 de 2015, numeral 3.1.9.7.

3.2.5 BIOGYNOL

Radicado : 2015143574

Expediente : 20101088

Interesado : Grupo de Registros Sanitarios

El Grupo técnico de Registro sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, solicita a los Comisionados evaluar la información allegada con la solicitud, en el sentido de aprobar la información contenida en el inserto (puntos 2 al 10) para el producto de la referencia, teniendo presente que hasta la

fecha no se ha emitido concepto sobre este por falta de información farmacológica la cual fue allegada por el interesado mediante alcance 2016154939

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que la nueva información farmacológica para el producto de la referencia es la siguiente:

Composición: Cada óvulo contiene 750 mg de metronidazol y 200 mg de miconazol

Forma farmacéutica: Óvulo

Indicaciones:

- Tratamiento tópico de la candidiasis vaginal.
- Tratamiento local de la vaginitis por tricomonas.
- Tratamiento tópico de la vaginosis bacteriana (conocida también como vaginitis inespecífica, vaginosis anaerobia o vaginitis por gardnerella)

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a cualquiera de sus componentes o a cualquiera de sus derivados. Primer trimestre del embarazo.

Precauciones y Advertencias:

Riesgo de presentar eventos hemorrágicos si este medicamento se usa concomitante con warfarina.

- Monitorizar los niveles de tiempo de protrombina (pt) a los pacientes en tratamiento con warfarina incluso hasta dos semanas después de haber suspendido el tratamiento con miconazol, ya que ha habido reportes de casos de prolongación del pt durante ese periodo.
- Debe advertirse a las pacientes que no ingieran alcohol durante el tratamiento ni al menos durante las 24-48 horas posteriores a la finalización del mismo, a causa de la posibilidad de aparición de reacciones tipo disulfiram. La utilización del óvulo junto a diafragmas anticonceptivos y preservativos debe hacerse con precaución, ya que los componentes del óvulo pueden reaccionar con el látex.
- En pacientes con tricomoniasis, debe procederse al tratamiento simultáneo de la pareja.
- En mujeres que presenten trastornos severos de la función hepática (incluida la porfiria), enfermedades del sistema nervioso central o

periférico o alteraciones de la hematopoyesis, debe evaluarse cuidadosamente la relación riesgo/beneficio.

- Población pediátrica: no se recomienda su empleo en niñas.
- Población de edad avanzada: en mujeres mayores de 65 años, la forma de empleo es igual al de las mujeres adultas jóvenes.

Embarazo y lactancia:

El metronidazol atraviesa la barrera placentaria e ingresa a la circulación fetal y es carcinogénico en roedores. No existen estudios adecuados y bien controlados con esta asociación en embarazos humanos, por lo que está contraindicada su utilización durante el primer trimestre de la gestación. El médico deberá evaluar la relación riesgo/beneficio de su utilización luego del primer trimestre de la gestación. Debe interrumpirse la lactancia, ya que el metronidazol se excreta por la leche materna. La lactancia podrá restablecerse 24 a 48 horas luego del cese del tratamiento.

Carcinogenesis:

Datos preclínicos de seguridad: en distintos estudios con administración oral crónica a ratones y ratas se ha demostrado que el metronidazol posee actividad carcinogénica. El efecto más destacable en el ratón fue promover la tumorigénesis pulmonar. Con dosis muy elevadas (aproximadamente 500 mg/kg/día), se produjo un incremento estadísticamente significativo de la incidencia de tumores hepáticos malignos en los machos. Se han completado varios estudios de dosificación oral a largo plazo en la rata. En estos ensayos se comprobaron incrementos estadísticamente significativos de la incidencia de varias neoplasias, particularmente mamarias y hepáticas, en las hembras tratadas con metronidazol en comparación con los grupos control. Aunque se ha observado actividad mutagénica del metronidazol en diversos sistemas de ensayo in vitro, no se ha comprobado potencial de lesión genética en los estudios efectuados en mamíferos (in vivo).

Dosificación:

No emplear sin consulta previa con un médico. Aplicar 1 óvulo vaginal por la noche, durante 7 días. No se recomienda su uso en mujeres que no han iniciado actividad sexual. No ingerir ni administrar por otras vías.

Reacciones Adversas:

La asociación de metronidazol / miconazol administrada por vía vaginal, se asocia a una baja incidencia de efectos secundarios sistémicos. En ensayos

clínicos realizados no se produjeron eventos adversos graves. A continuación se enumeran los eventos considerados frecuentes, poco frecuentes y raros. Salvo que se indiquen otros porcentajes, la incidencia de cada una de estas reacciones adversas fue inferior al 1%.

Trastornos del aparato reproductor:

Irritación vaginal (ardor, prurito) en el 2 a 6%. Las molestias desaparecen rápidamente al continuar el tratamiento. En caso de irritación intensa, deberá interrumpirse la aplicación del óvulo.

Trastornos gastrointestinales: Dolor o cólicos abdominales (3%), sabor metálico (1.7%), estreñimiento, sequedad de boca, diarrea ocasional, pérdida de apetito; vómito; náuseas.

Trastornos del sistema nervioso: Cefalea, ataxia; mareos, cambios del estado mental, neuropatía periférica (en caso de sobredosis o tras una utilización prolongada), convulsiones.

Trastornos cutáneos: Erupciones cutáneas.

Trastornos hematológicos: Leucopenia.

Los eventos adversos más frecuentes durante los ensayos clínicos fueron predominantemente síntomas locales tales como ardor y prurito vaginales, también presentes con una alta prevalencia al comienzo y en su mayor parte de intensidad leve a moderada.

Interacciones:

Debido a la absorción del metronidazol, pueden ocurrir interacciones con los siguientes fármacos, si son utilizados en forma simultánea:

- **Alcohol: Puede producirse una reacción tipo disulfiram.**
- **Anticoagulantes orales: Aumento del efecto del anticoagulante.**
- **Fenitoína: Aumento de las concentraciones sanguíneas de fenitoína y disminución de las concentraciones sanguíneas de metronidazol.**
- **Fenobarbital: Disminución de las concentraciones sanguíneas de metronidazol. Disulfiram: Efectos relacionados con el sistema nervioso central (reacciones psicóticas).**
- **Cimetidina: Puede haber un aumento de las concentraciones sanguíneas de metronidazol y del riesgo de efectos secundarios neurológicos. Litio: puede presentarse un aumento en la toxicidad por el litio.**

- Astemizol y terfenadina: Tanto el metronidazol como el miconazol inhiben el metabolismo de estos fármacos y pueden incrementar sus concentraciones plasmáticas.
- Otros: Se ha observado interferencia con las concentraciones sanguíneas de las enzimas hepáticas, de la glucosa (método de la hexoquinasa), de la teofilina y de la procainamida.

Condición de venta: Con fórmula facultativa

Vía de administración: Vaginal

Así mismo el interesado debe ajustar el Inserto a las Contraindicaciones aprobadas a lo anterior y retirar la frase si su médico lo considera. Adicionalmente debe ajustar las precauciones y advertencias lo conceptualizado anteriormente en el sentido de adicionar el llamado a revisión de oficio del miconazol Acta No. 30 de 2016, numeral 3.6.3.

3.2.6 HIRUDOID GEL 0,3 G HIRUDOID GEL 0,3 G

Expediente : 76548
Radicado : 2015120726
Fecha : 04/08/2017
Interesado : Dirección de medicamentos y Productos Biológicos

Principio activo: Cada 100 g de gel contienen: polisulfato de mucopolisacarido (organo heparinoide luitpold) equivalente a 25000 UI (sustancia de comparación: heparina del estándar internacional) 25000IU 100g de gel.
Forma farmacéutica: Gel tópico

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento sintomático de las varices coadyuvante en el tratamiento sintomático de las varices

Contraindicaciones y advertencias: hipersensibilidad a los componentes. No aplicar en mucosas ni heridas abiertas. Hipersensibilidad a los componentes. No aplicar en mucosas ni heridas abiertas.

Solicitud: El grupo de registros sanitarios de medicamentos Biológicos solicita el concepto sobre el recurso de reposición interpuesto para la Resolución No. 2017023797 del 09/06/2017 donde se niega una Renovación al Registro sanitario, negación que se basó en un concepto emitido por el Grupo de apoyo de comisión Revisora mediante radicado interno No. 17052423 del 16/05/2017, el cual dice:

"En atención a la petición de la referencia, se le informa que la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que dada las características del producto en mención es clasificado como medicamento biológico, por lo cual para efectos de renovación o solicitud de aprobación como un producto nuevo debe presentar el trámite de Evaluación Farmacológica ante la Sala, según lo conceptuado mediante Acta No. 08 de 2011, numeral 3.11.19."

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos ratifica el concepto *"la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos considera que dada las características del producto en mención es clasificado como medicamento biológico, por lo cual para efectos de renovación o solicitud de aprobación como un producto nuevo debe presentar el trámite de Evaluación Farmacológica ante la Sala, según lo conceptuado mediante Acta No. 08 de 2011, numeral 3.11.19."*, puesto que dada las características del producto y su origen es considerado un producto biológico.

3.2.7. VITAMINA C 100 mg/ mL

Expediente : 20109985
Radicado : 2016069701
Fecha : 25/05/2016
Interesado : Medyseh Ltda.

Composición: Ácido ascórbico 100,0 mg /1ml (ampolla por 20 ml)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Deficiencias de vitamina c profilaxis y tratamiento

Contraindicaciones y advertencias: Puede ocurrir oxalosis con la administración parenteral de dosis altas de vitamina c. Dosis elevadas de vitamina c pueden ser peligrosas en pacientes con hemocromatosis homocigótica o heterogénea, talasemia o anemia sideroblástica. La administración de altas dosis de vitamina c parenteral se ha asociado a daño renal severo así como a oxalosis metastásica con arritmias cardíacas.

Solicitud:

El Grupo de Registros sanitarios de Medicamentos de síntesis química, solicita a la Comisión revisora incluir en Normas farmacológicas la concentración de principio activo Ácido ascórbico 100mg/1 mL solución inyectable, para la **indicación** "Indicado en la prevención y tratamiento de escorbuto. Indicado en estados que requieren un incremento de la ingesta de vitamina C", tal y como fue

aprobado mediante Acta 6 de 2003 numeral 2.7.1. Lo anterior por cuanto en Norma 20.0.0.0.N10 (2017) en donde se encuentra incluida la concentración del principio activo, fue clasificado dentro del grupo de "Toxicología" y no aplica para la indicación citada.

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.

3.2.8 HUMALOG 100 U. I./mL

Expediente : 224030
Radicado : 2016146255
Fecha : 14/10/2016
Interesado : Dirección de medicamentos y Productos Biológicos

Principio activo: Insulina lispro 100 unidades (origen dna Recombinante producido por e. Coli) 3,5mg/ml.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento de pacientes con diabetes mellitus, Que requieren insulina para el mantenimiento de la homeostasia normal de la glucosa. También está indicado en la estabilización inicial de la Diabetes mellitus, insulina de acción corta y puede ser utilizada en combinación con una insulina humana de acción prolongada. Está Indicada para su administración antes de las comidas.

Contraindicaciones y advertencias: Episodios de hipoglucemia, pacientes con Hipersensibilidad a la insulina lispro o cualquiera de los excipientes que Se encuentran en la formulación.

Advertencias especiales: cualquier cambio de insulina deberá ser efectuado con cuidado y sólo bajo supervisión médica. Los cambios en la concentración, tipo, especie o Método de fabricación pueden derivar en la necesidad de un cambio de dosis. Las dosis no son intercambiables unidad por unidad con las Insulinas convencionales. Precauciones: este medicamento debe ser Usado durante el embarazo y lactancia sólo si es estrictamente necesario. Úsele con precaución en pacientes pediátricos y adolescentes.

Solicitud:

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



El grupo técnico de medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Comisión Revisora conceptuar con respecto a la inclusión de la vía de administración intravenosa para el producto de la referencia, tener en cuenta el anexo al expediente: 2017059399.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos recomienda aprobar la nueva vía de administración intravenosa para el producto de la referencia

3.2.9. ANESTÉSICOS LOCALES, GENERALES Y RELAJANTES

Radicado : 17079863
Fecha : 27/07/2017

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos conceptuar acerca de los medicamentos conceptuar acerca si se deben considerar medicamentos de estrecho margen terapéutico según su normatividad, ya que teóricamente dichos medicamentos los efectos adversos son frecuentes y algunos catastróficos (ejemplo compromiso cardiovascular como arritmias, hipotensión, hipertensión, compromiso respiratorio como depresión respiratoria, relajación muscular residual, reacciones anafilácticas y anafilactoides, paro cardíaco y muerte) con margen estrecho entre las dosis eficaz y la dosis toxica.

Lo anterior con el fin de obtener información sobre el listado de medicamentos de estrecho margen terapéutico los cuales deben tener estudio de bioequivalencia, según la última normatividad (Resolución 1124 de 2016) ya que solo aparecen:

- Antineoplásicos
- Antocoagulantes
- Antiarrítmicos
- Anticonvulsivantes
- Antiparkinsonianos
- Digitalicos
- Inmunosupresores
- Teofilina y sus sales
- Antirretrovirales

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

3.2.10. 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.

3.2.11 DICPRESINA®

Radicado : 17082818

Fecha : 04/08/2017

Interesado : Biotefar S.A.S

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos conceptuar acerca de los medicamentos aclarar el concepto emitido en el Acta No. 10 de 2015, numeral 3.1.5.3 como se muestra a continuación:

- Concepto aprobado por la Sala:

Cada mL (27 gotas) de Dicpresina® Gotas, contiene Desmopresina Acetato equivalente a 400mg µg (0.4mg) de Desmopresina base

- Corrección solicitada por Biotefar S.A.S

Cada mL (25 gotas) de Dicpresina® Gotas, contiene Desmopresina Acetato equivalente a 379mg µg (0.38mg) de Desmopresina base

Lo anterior teniendo en cuenta que durante la verificación de la equivalencia en gotas de un mililitro de producto, el gotero entregó 25 gotas y no 27 como inicialmente se solicitó. Dicha variación se originó por un error involuntario en la medición.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos ratifica el concepto del Acta No. 10 de 2015, numeral 3.1.5.3 en el sentido de indicar que la composición es como se muestra a continuación:

Composición: Cada mL (27 gotas) de Dicpresina® Gotas, contiene 400 µg de Desmopresina (como base libre) equivalente a 447 µg de Desmopresina acetato

Adicionalmente, la Sala informa al interesado que para solicitar una nueva concentración el usuario debe justificarla y surtir el trámite de evaluación farmacológica.

3.3 ACLARACIONES

3.3.1. REMERONSOLTAB® 15mg TABLETAS BUCODISPERSABLES REMERON SOLTAB® 30mg TABLETAS BUCODISPERSABLES

Expediente : 19930666/19930667

Radicado : 2016018692 / 2016018691/2017145167/2017145169

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos complementa el concepto emitido en el Acta No. 09 de 2016, numeral 3.13.14., en el sentido de recomendar aprobar los siguientes puntos y no como aparece en el acta de la referencia:

- Nuevas Contraindicaciones
- Precauciones y Advertencias
- Inserto Versión 12-2015
- Información Para Prescribir Versión 12-2015

Nuevas Contraindicaciones:

**Hipersensibilidad a la Mirtazapina o a cualquiera de los excipientes.
Uso concomitante de Mirtazapina con inhibidores de la**

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



monoaminooxidasa (IMAOs). Contiene Aspartame, no administrar en pacientes con fenilcetonuria

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Embarazo y lactancia. Niños y adolescentes menores de 18 años. Durante el uso post-mercadeo de Mirtazapina, casos de prolongación del QT, Torsades de Pointes, taquicardia ventricular y muerte repentina, han sido reportados. La mayoría de los reportes ocurrieron en asociación con sobredosis o en pacientes con otros factores de riesgo para prolongación del QT, incluyendo el uso concomitante de medicamentos que prolongan el QTc.

Precauciones de uso:

Use en niños y adolescentes menores de 18 años:

No se deberá utilizar Remeron Soltab® en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años. En los estudios clínicos se observaron conductas suicidas (intento de suicidio y pensamientos suicidas) y hostilidad (predominantemente agresión, conducta oposicional e ira) con mayor frecuencia en niños y adolescentes tratados con antidepresivos en comparación con los tratados con placebo. Si no obstante, sobre la base de una necesidad clínica, se toma una decisión de tratar, el paciente deberá ser monitoreado cuidadosamente para detectar la aparición de síntomas suicidas. Adornas, se carece de datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes con respecto a crecimiento, maduración y desarrollo cognitivo y conductual.

Suicidio/Pensamientos suicidas o empeoramiento clínico:

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

Los pacientes con antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio o aquellos que presenten un grado significativo de ideación suicida antes de comenzar el tratamiento, están en mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, y deberían ser **monitorizados cuidadosamente durante el tratamiento.** Un meta-análisis de ensayos clínicos controlados con placebo de antidepresivos en

pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró un aumento del riesgo de comportamiento suicida con antidepresivos frente a placebo en pacientes menores de 25 años de edad.

Una supervisión regular de las pacientes y, en particular aquellos de alto riesgo debe acompañar la terapia con antidepresivos, especialmente al inicio del tratamiento y tras cambio de dosis. Los pacientes (y cuidadores de las pacientes) deben ser alertados sobre la necesidad de vigilar cualquier empeoramiento clínico, comportamiento o pensamientos suicidas y cambios inusuales en el comportamiento y buscar consejo médico inmediatamente si se presentan estos síntomas.

Con respecto a la posibilidad de suicidio, en particular al inicio del tratamiento, solo las más pequeñas cantidades de Remeron Soltab® tabletas recubiertas deben ser dadas al paciente, en consistencia con un buen manejo del paciente, para reducir el riesgo de sobredosis.

Depresión de la médula ósea:

Durante el tratamiento con Remeron Soltab® puede ocurrir depresión de la médula ósea, la cual usualmente se presenta como granulocitopenia o agranulocitosis. La depresión de médula ósea puede aparecer después de 4-6 semanas de tratamiento y por lo general es reversible al finalizarlo. Sin embargo, en casos muy raros la agranulocitosis puede ser fatal. Rara vez se ha informado agranulocitosis reversible en las estudios clínicos realizados con Remeron Soltab®. En el periodo pos-marketing muy rara vez se han informado casos de agranulocitosis con Remeron Soltab®, en su mayoría reversibles pero en algunos casos fatal. Todos los casos fatales involucraron pacientes mayores de 65 años. El médico deberá estar alerta ante síntomas como fiebre, dolor de garganta, estomatitis u otros signos de infección; ante la aparición de dichos síntomas, se deberá interrumpir el tratamiento y realizar un hemograma.

Ictericia:

Se debe discontinuar el tratamiento si hay ictericia.

Condiciones que necesitan supervisión:

Se requiere una dosificación cuidadosa, así como también un monitoreo regular y estricto, en pacientes con:

Epilepsia y síndrome orgánico cerebral; de la experiencia clínica surge que raramente se producen crisis en pacientes tratados con Mirtazapina oral, como con otros antidepresivos, Remeron Soltab® debe ser iniciado cuidadosamente en pacientes que tienen una historia de convulsiones.

El tratamiento debe discontinuarse en cualquier paciente que desarrolle convulsiones, o donde haya un incremento en la frecuencia de convulsión.

Insuficiencia Hepática: Después de una dosis oral sencilla de 15 mg de mirtazapina, el clearance de mirtazapina fue disminuido en aproximadamente el 35% en pacientes con falla hepática moderada o media, en comparación con sujetos con función hepática normal. La concentración promedio en plasma de mirtazapina se disminuyó en cerca del 55%.

Insuficiencia Renal: Después de una dosis oral sencilla de 15 mg de mirtazapina, en pacientes con insuficiencia renal moderada (10 ml/min $\leq$ clearance de creatinina < 40 ml/min) y grave (clearance de creatinina $\geq$ 10 ml/min) el clearance de mirtazapina se disminuyó en cerca del 30% y 50%, respectivamente, en comparación con sujetos normales. La concentración promedio en plasma de mirtazapina fue aumentada en 55% y 115%, respectivamente. No se encontraron diferencias significativas en pacientes con insuficiencia renal media (40 ml/min $\leq$ clearance de creatinina < 80 ml/min) en comparación con el grupo control.

Cardiopatías como trastornos de la conducción, angina de pecho e infarto de miocardio reciente, casos en los cuales se deberán tomar las precauciones normales y administrar cuidadosamente medicación concomitante

Hipotensión

Diabetes Mellitus: En pacientes con diabetes, los antidepresivos pueden alterar el control glicémico. Puede necesitarse un ajuste en la dosis de insulina y/o de hipoglicémicos orales y se recomienda un monitoreo regular.

Asimismo, al igual que con otros antidepresivos, se deberá tener en cuenta lo siguiente:

Puede ocurrir agravamiento de los síntomas psicóticos cuando se administran antidepresivos a pacientes con esquizofrenia u otros trastornos psicóticos; los pensamientos paranoides pueden intensificarse.

Cuando se trata la fase depresiva de la psicosis maniaco-depresiva, esta puede transformarse en fase maniaca. Pacientes con una historia de manía/hipomanía deben ser monitoreados regularmente. La mirtazapina debe discontinuarse en cualquier paciente que entre en fase maniaca.

Si bien Remeron Soltab® no produce adicción, la experiencia pos-marketing muestra que la interrupción abrupta del tratamiento después de la administración a largo plazo a veces puede causar síntomas de abstinencia. En su mayoría, las reacciones de abstinencia son leves. Entre los diversos síntomas de abstinencia informados, los más frecuentes son mareos, agitación, ansiedad, cefalea y náuseas. Aunque se han informado como síntomas de abstinencia, se deberá tener en cuenta que estos síntomas pueden estar relacionados con la enfermedad subyacente. Se recomienda discontinuar el tratamiento con Mirtazapina en forma gradual.

Se debe tener precaución en pacientes con alteraciones en la micción como Hipertrofia prostática y en pacientes con glaucoma agudo de ángulo-cerrado y con aumento en la presión intraocular (aunque hay una pequeña probabilidad de problemas con Remeron Soltab®, por su muy débil actividad anticolinérgica)

Acatisia/inquietud psicomotora: El uso de antidepresivos estuvo asociado con el desarrollo de acatisia caracterizada por una sensación subjetiva de inquietud desagradable o angustiante y la necesidad de moverse frecuentemente acompañada de incapacidad para sentarse o mantenerse quieto. Es más probable que ocurra dentro de las primeras semanas de tratamiento. En los pacientes que desarrollan estos síntomas, aumentar la dosis puede ser perjudicial.

El efecto de Remeron Soltab® (Mirtazapina) sobre el intervalo de la onda QTC fue evaluado en un ensayo clínico, aleatorizado y placebo controlado de Moxifloxacina, involucrando 54 voluntarios sanos, usando análisis de exposición/ respuesta. Este ensayo reveló que tanto la dosis de Mirtazapina de 45 mg (terapéutica) y 75 mg (supraterapéuticas), no afectaron el intervalo de la onda QTC de forma clínicamente significativa.

Debe tenerse precaución cuando se prescribe Remeron SolTab® en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida o antecedentes familiares de prolongación del QT, y en uso concomitante con otros medicamentos que supuestamente prolongan el intervalo QTC.

Hiponatremia:

Muy rara vez se ha informado hiponatremia con el uso de mirtazapina. Se deberá tener cuidado en pacientes de riesgo, como por ejemplo pacientes ancianos o pacientes tratados simultáneamente con medicamentos conocidos por causar hiponatremia.

Síndrome Serotoninérgico:

Interacción con sustancias activas serotoninérgicas: El síndrome serotoninérgico puede ocurrir cuando son utilizados concomitantemente inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRSs) con otras sustancias activas serotoninérgicas. Los síntomas de síndrome serotoninérgico pueden ser hipertermia, rigidez, mioclonias, inestabilidad autonómica con posibles rápidas fluctuaciones de los signos vitales, cambios del estado mental que incluyen confusión, irritabilidad y agitación extrema que progresa a delirio y coma.

Se recomienda tener precaución y un monitoreo clínico regular cuando estas sustancias son combinadas con mirtazapina. El tratamiento con Remeron Soltab® debe discontinuarse si dichos eventos ocurren y debe iniciarse un tratamiento sintomático de soporte. Desde la experiencia post-mercadeo aparece que el síndrome serotoninérgico ocurre muy raramente en pacientes tratados solo con Remeron Soltab®.

Pacientes de edad avanzada:

Los pacientes de edad avanzada son a menudo más sensibles, especialmente con respecto a los efectos indeseables de los antidepresivos. Durante la investigación clínica con Remeron Soltab® administrado de forma oral, no han sido reportados efectos indeseables más a menudo en pacientes de edad avanzada que en otros grupos de edad.

Sacarosa:

Remeron Soltab® contiene esferas de azúcar. Que contienen sacarosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, mala absorción de la glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarosa-isomaltasa no deberán tomar este medicamento.

Aspartame:

Remeron Soltab® contiene aspartame, una fuente de fenilalanina. Cada tableta con 15 mg y 30mg de mirtazapina corresponde a 2,6 mg y 5,2 mg de fenilalanina, respectivamente. Puede ser perjudicial para pacientes con fenilcetonuria.

3.3.2. GESTAVIT DHA

Radicado : 2009130667
Expediente : 20014300

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos aclara el concepto emitido en el Acta No. 06 de 2010 numeral 2.1.2.13., en el sentido de indicar que las contraindicaciones, precauciones y advertencias, Posología, Norma Farmacológica y condición de venta son las siguientes y no como aparece en el acta de la referencia:

Contraindicaciones: Conocida hipersensibilidad a los componentes o derivados de productos marinos.

Precauciones y Advertencias: El exceso de retinol causa alteraciones de las membranas biológicas cuando la cantidad que se ingiere excede la capacidad de unión a la proteína de unión del retinol (RBP), produciendo dolor, fragilidad ósea, piel seca, alopatía, anorexia e irritabilidad. La hipervitaminosis D puede causar calcificación excesiva de los huesos y tejidos blandos. El DHA no ha mostrado efectos adversos en los ensayos clínicos.

Posología: 1 cápsula al día tomada con el almuerzo

Norma farmacológica: 21.4.2.2.N10

Condición de venta: Sin fórmula facultativa

3.3.3 CALCIO 600 mg, VITAMINA D3 500UI, TABLETAS RECUBIERTAS

Radicado : 17095618
Fecha : 11/09/2017
Interesado : Pfizer S.A.S

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 13 de 2017, numeral 3.12.10 en el sentido de corregir la condición de venta para el producto de la referencia a “venta libre” tal como había sido aprobada en Acta 27 de 2016 numeral 3.1.6.5 y Resolución No. 2017000234 de enero de 2017.

CONCEPTO: Revisada la documentación allgada, la Sala Especializada de Medicamentos ratifica el concepto emitido mediante Acta No. 13 de 2017,

numeral 3.12.10., dado que incluye indicaciones que requieren un diagnóstico médico y su uso es crónico. Por tanto, la condición de venta para el producto de la referencia es venta con fórmula facultativa

3.3.4 CEFEPIMA

Radicado : 16139515

Fecha : 27/12/2016

Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

La Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora informe de seguridad referente al comunicado emitido por La Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (FDA), acerca del riesgo de neurotoxicidad asociado al uso del medicamento cefepima.

Lo anterior, teniendo en cuenta que En junio de 2012 la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) informó a los profesionales de la salud sobre la necesidad de regular la dosis del medicamento antibacteriano cefepima en pacientes con insuficiencia renal, confirmó casos de un tipo específico de convulsiones denominado estado epiléptico no convulsivo asociado al uso de cefepima, principalmente en paciente con insuficiencia renal a quienes no se les realizó ajuste de la dosis para falla renal.

Adicionalmente, En mayo del 2016 la FDA realizó un cambio en el inserto del medicamento cefepima con el objetivo de advertir sobre el riesgo de neurotoxicidad asociado a este medicamento, en noviembre del 2016 la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas de Perú DIGEMID, acoge esta medida indicando que se han presentado casos graves, potencialmente mortales de encefalopatía, afasia, mioclonia, convulsiones y estado epiléptico no convulsivo, asociados a este medicamento.

Por lo anterior el Grupo de Farmacovigilancia recomienda dentro de las advertencias de los medicamentos que contienen como principio activo cefepima, lo siguiente:

- Actualizar la advertencia de “No atraviesa la barrera hematoencefálica.”, conforme a los hallazgos post-comercialización evidenciados.
- Incluir que en pacientes con insuficiencia renal, la dosis de cefepima debe ajustarse para compensar la disminución de la velocidad de la eliminación del medicamento por vía renal.
- Incluir el riesgo de neurotoxicidad.

- Incluir que en caso de que se presenten signos o síntomas sugestivos de neurotoxicidad (alteración de la conciencia, confusión, alucinaciones, estupor, coma, afasia, mioclonía, convulsiones o estado epiléptico no convulsivo), se debe considerar la suspensión del medicamento.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta 02 de 2017 numeral 3.6.1., donde se recomienda llamar a Revisión de Oficio a todos los productos con principio activo cefepima, en el sentido de indicar que la información que se recomienda aprobar es como aparece a continuación y no como en el Acta mencionada:

Precauciones y advertencias:

- **Riesgo de neurotoxicidad:** Es posible que atraviese la barrera hematoencefálica, especialmente en pacientes con insuficiencia renal.
- En pacientes con insuficiencia renal, la dosis de cefepima debe ajustarse para compensar la disminución de la velocidad de la eliminación del medicamento por vía renal.
- En caso de que se presenten signos o síntomas sugestivos de neurotoxicidad (alteración de la conciencia, confusión, alucinaciones, estupor, coma, afasia, mioclonía, convulsiones o estado epiléptico no convulsivo), se debe considerar la suspensión del medicamento.

3.3.5. LIPOMEGA 40

Expediente : 20109856
Radicado : 2016068419

CONCEPTO: la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica y complementa el concepto emitido mediante Acta No. 17 de 2017 Primera parte, numeral 3.1.4.1., en el sentido de indicar que el uso de dos principios activos de manera simultánea si bien busca por un lado potenciar la eficacia permitiendo menos dosis de los principios activos, y la posibilidad de disminuir efectos adversos; por otro lado también es cierto que los eventos adversos se pueden potenciar especialmente si se utilizan en dosis mayores. Sin embargo, para el caso de la referencia el interesado no aporta evidencia que las nuevas concentraciones mantengan la eficacia sin incrementar de manera innecesaria los riesgos.

Siendo las 16:00 del día 17 de Octubre 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